Studien

über den

Ursprung des Harnstoffs

im Thierkörper.

Von

Dr. Richard Gscheidlen.
Docent für Physiologie an der Universität zu Breslau.

Leipzig,
Verlag von Wilhelm Engelmann.
1871.

HERRN

PROFESSOR Dr. RUDOLPH HEIDENHAIN

IN

DANKBARKEIT UND VEREHRUNG.

Vorwort.

Nachstehende Untersuchungen wurden im physiologischen Institute zu Breslau angestellt. Ich habe dieselben auf Anregung des Herrn Professor Heidenhain unternommen, und konnte mich dabei stets seines lebhaften Interesses erfreuen, welches in Hülfeleistung mit Rath und That bestand. Es seien daher ihm diese Blätter geweiht als Zeichen inniger Dankbarkeit und Verehrung.

Breslau, den 2. März 1871.

Dr. Richard Gscheidlen.

Inhalt.

		Seite
Vorwort		
I.	Einleitung	1
II.	Methode der Harnstoffbestimmung	5
III.	Versuche, welche in der Absicht unternommen wurden, darzuthun, dass der Leber im Sinne MEISSNER's eine harnstoffbildende Funktion zukommt	11
IV.	Der Fund MEISSNER's, dass die Leber Harnstoff als normalen Bestandtheil enthält	24
V.	Die Versuche, welche die Umwandlung von Kreatin in Harnstoff erweisen sollten	28
VI.	Ueber den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper	37

I.

Einleitung.

Zalesky hat in einer Abhandlung über den urämisehen Process und die Function der Niere [1]) den Nachweis zu liefern gesucht, dass der Harnstoff im Harne der Säugethiere in der Niere entstehe und aus dem Kreatin sich bilde. Nicht leicht ist, um Voit's Worte zu gebrauchen, eine grundlosere Behauptung aufgestellt worden als eben diese. Es ist höchst interessant, das Entstehen dieser Lehre zu verfolgen, wie sie sich Schritt für Sehritt im Laufe weniger Jahre ausbildete.

Während man seit den Tagen, an welehen Frankreichs berühmte Forscher Prevost und Dumas den Harnstoff nach Nierenexstirpation im Blute fanden, allgemein annahm, die Nieren seien diejenigen Organe, welche den ihnen zugeführten, vorher gebildeten Harnstoff ausscheiden, stellte Oppler [2]) die Behauptung auf, der Harnstoff entstehe zum Theil erst in der Niere, und zwar habe das Kreatin daran einen nicht unerheblichen Antheil, dessen Menge im Muskel nach dem Ausschneiden der Nieren viel grösser gefunden wurde, als nach Unterbindung der Ureteren. Nach Unterbindung der Ureteren fanden sich im Muskel und Blut %.

	Muskel	Blut
Harnstoff . . .	0,267%	0,033%
Kreatin	0,066	—
Nach der Ausschneidung der Nieren		
Harnstoff . . .	0,032	0,013
Kreatin	0,22	—

[1]) Zalesky, Untersuchungen über den urämischen Process und die Funktion der Nieren. Tübingen. 1865.

[2]) Oppler, Beiträge zur Lehre von der Urämie. Virchow's Archiv. Bd. XXI, pag. 270.

Diese Angaben Oppler's, durch Versuche an Hunden erhalten, bestätigte Perls [1]) durch Versuche an Kaninchen. Den grössten Antheil aber an der Lehre vom Entstehen des Harnstoffs in der Niere gebührt, wenn nicht Hoppe-Seyler [2]), Zalesky.

Dieser fand den Harnstoff im Blute und den Muskeln procentisch also vertheilt.

A: bei gesunden Thieren:

Im Blute . .	0,00387	0,00503	0,00298
Im Muskel .	0,00104	0,00214	0,00205

B: bei Thieren, denen die Nieren ausgeschnitten waren:

Im Blute . .	$\frac{0,00177}{0,00169}$	0,00102	0,00195
Im Muskel .	0,0012	0,0028	0,0020

C: bei Thieren, deren Ureteren unterbunden:

Im Blute . .	0,05118	0,0585	0,0456	0,0539
Im Muskel .	0,0365	0,0436	0,0528	0,0345

Aus der Vergleichung dieser Zahlen ergiebt sich; der Harnstoffgehalt des Blutes bei gesundem Thiere schwankt zwischen

$$0{,}002\,\% - 0{,}005\,\%,$$

ist mithin äusserst gering. Dieser geringe Harnstoffgehalt wird noch geringer, wenn die Nieren exstirpirt sind. Er schwankt dann zwischen

$$0{,}001\,\% \text{ und } 0{,}002\,\%.$$

Der Harnstoffgehalt des Blutes ist am grössten bei Unterbindung der Ureteren

$$0{,}045\,\% - 0{,}0585\,\%,$$

Zalesky verwerthet diese Zahlen dahin, dass er sagt, der Harnstoff bildet sich in der Niere. Die Niere ist mithin ein Organ, welcher eine chemische Rolle zukommt. Diesen Satz sucht Ssubotin [3]) direct zu beweisen. Ssubotin bereitet sich ein wässeriges Extract aus den Nieren eines Hundes. In dem einen Theil dieses Extractes wurde der Harnstoff bestimmt, der andere Theil wurde mit einer gewogenen Menge Kreatin 2 Stunden lang bei 38—40° C. erwärmt. Da der Harnstoffgehalt in dem mit Kreatin versetzten Theile des Nierenextractes viel grösser gefunden wurde als in dem andern Theil, so wurde der Schluss daraus gezogen, dass dem wässerigen Nierenextract die Fähigkeit zukomme, Kreatin in Harnstoff umzuwandeln.

---

[1]) Perls, Königsberger med. Jahrbücher. 1864. pag. 56.

[2]) Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1868. pag. 486.

[3]) Ssubotin, Beitrag zur Lehre von der Harnsecretion. Zeitschrift für rationelle Medicin Bd. XXVIII. pag. 114.

Damit schien die Ansicht bewiesen zu sein, dass der Niere die Funktion zukommt, das Kreatin in Harnstoff umzuwandeln. Die Unhaltbarkeit dieser Anschauungen dargethan zu haben, ist das Verdienst von Voit[1]) und Meissner[2]). Diese Forscher haben sich bestrebt durch zahlreiche Experimente, genaue chemische Analysen nach den bewährtesten Methoden, sorgfältige Wiederholungen der Versuche der eben erwähnten Autoren, darzuthun, wie ungerechtfertigt die Schlüsse jener sind.

So sehr aber diese beiden Forscher darin mit einander übereinstimmen, dass in der Niere nicht die hauptsächliche Bildungsstätte des Harnstoffs zu suchen ist, und jeder dafür Beweise bringt, so sehr geht ihre Meinung in Bezug auf den Ort auseinander, wo dieselbe zu suchen ist. Während Voit sich am Ende seiner schönen Untersuchungen dahin ausspricht, dass es ihm am wahrscheinlichsten ist, dass der Harnstoff in den Geweben selbst aus der sie durchziehenden Eiweisslösung entsteht und zwar nach Massgabe der Eiweisszersetzung, also im Blute, in der Niere, soweit sie durch ihre Zellenthätigkeit in Betracht kommen, aber nicht ausschliesslich im Blute oder den Nieren, so ist Meissner im Verfolg seiner Studien zu anderem Resultate gekommen. Meissner[3]) hatte im Blute von Hühnern Harnsäure gefunden, eben so in der Leber derselben in reichlicher Menge. Dies veranlasste ihn, da die Harnsäure des Vogels im Allgemeinen dem Harnstoff des Säugethiers entspricht, die Leber des Säugethiers in dieser Richtung zu untersuchen.

In der That fand er denn auch in der Leber eines Hundes, der reichlich mit Fleisch gefüttert war, 0,19 Grm. salpetersauren Harnstoff, was auf Harnstoff berechnet 0,092 — 0,093 Grm. ergiebt. Ebenso fand er Harnstoff in der Leber von Kaninchen. Ein ganz überraschender Fund, wenn man bedenkt, dass derselbe Forscher zwei Jahre vorher vergebens nach Harnstoff in der Leber des Säugethiers gesucht hatte[4]). Diese reichliche Harnstoffmenge in der 474 Grm. schweren Hundeleber bewog Meissner, da er vergebens die übrigen Organe auf Harnstoff untersucht hatte, den Satz aus-

---

[1]) Voit, Ueber das Verhalten des Kreatins, Kreatinins u. Harnstoffs im Thierkörper. Zeitschrift für Biologie. IV. Bd., pag. 116.

[2]) Meissner, Der Ursprung des Harnstoffs im Harn der Säugethiere. Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. XXXI, pag. 234.

[3]) Meissner, Der Ursprung der Harnsäure des Harns der Vögel Zeitschrift f. ration. Med. Bd. XXXI, pag. 144.

[4]) Meissner, Bericht über Versuche die Urämie betreffend. Zeitschrift für ration. Medicin. Bd. 26, pag. 229.

zuspreehen, dass die Leber des Säugethiers als die hauptsächliehste Bildungsstätte des Harnstoffs anzusehen ist. Dies seheint dureh einige pathologisehe Befunde unterstützt zu werden, in welehen Sehwund des Leberparenehyms mit einer bedeutenden Abnahme der Harnstoffausseheidung verbunden war.

So beobaehteten Frerichs und Staedeler [1]) in einem Fall von acuter Leberatrophie vollständiges Fehlen des Harnstoffs in dem während des Lebens gelassenen stark sauren Harn.

A. Vogel [2]) fand in einem Falle von Lebercareinom nur ganz minimale Mengen von Harnstoff.

An diese Angabe Meissner's sehliessen sieh naehfolgende Untersuehungen an, die in der Absieht unternommen wurden, dieselbe durch einige Experimente zu prüfen, die sieh uns als nothwendige Folgerungen aus dieser Angabe aufdrangen. Unser Gedankengang war folgender:

1) Ist die Leber die hauptsäehliehste Bildungsstätte des Harnstoffs, bereitet die Leber den Harnstoff, so muss in dem aus der Leber abfliessenden Blute mehr desselben vorhanden sein als in dem zufliessenden.

2) Lohnt es sieh zu untersuehen, ob der Lebersubstanz das Vermögen zukommt, ausserhalb des Organismus Harnstoff zu bilden, um so mehr da dies Heynsius angiebt; Stokvis ausserdem behauptet, dass der Lebersubstanz das Vermögen zukommen soll, Harnsäure in Harnstoff umzuwandeln.

3) Wäre zu versuehen naeh der Methode von Ludwig Blut dureh die ausgesehnittene Leber zu leiten und dasselbe vor und nach dem Versueh auf Harnstoff zu untersuchen.

Bevor wir aber zu diesen experimentell zu erledigenden Fragen übergehen konnten, war es nothwendig, sich naeh einer Methode umzusehen, die gestatten würde, die voraussiehtlich kleinen Harnstoffmengen naehzuweisen und verhältnissmässig sicher zu bestimmen.

Davon wollen wir im näehsten Kapitel handeln.

---

[1]) Frerichs u. Staedeler, Weitere Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel. Archiv f. Anatom. u. Physiologie. Jahrgang 1856. pag. 49.

[2]) A. Vogel, Harnuntersuchungen nach Liebig's neuer Methode. Zeitschrift f. rationel. Medicin. Neue Folge 1854. pag. 392.

II.

Methode der Harnstoffbestimmung.

Durch zahlreiche Untersuchungen wissen wir, dass der Harnstoff in dem Blute und den Geweben unter normalen Verhältnissen nur in geringer Menge vorkommt. Es erschwert dies die quantitative Bestimmung des Harnstoffs in bedeutendem Maasse, da ganz geringe Verluste, mit denen die Harnstoffdarstellung immer verknüpft ist, sehr bedeutend in's Gewicht fallen.

Wie schwierig ist z. B. schon der qualitative Nachweis von Harnstoff im normalen Blute, und wie verhältnissmässig leicht in dem nephrotomirter Thiere? Diese Erwägung liess von vornherein das Augenmerk darauf richten, die Harnstoffbestimmungen zu einer Zeit zu machen, wenn die Harnstoffproduction in bedeutendem Maasse im Thierkörper gesteigert ist. Durch die Untersuchungen von Voit wissen wir, dass dies durch geeignete Fütterung mit Fleisch oder Leim zu erreichen ist, indem ein Hund in solchem Falle das Zehnfache der ursprünglichen Harnstoffmenge abscheidet. Wir fütterten deshalb unsere Thiere vor den Versuchen mit so viel Fleisch, als dieselben zu sich nehmen wollten, bis die Harnstoffproduction *ad maximum* gesteigert war. Es trat dies gewöhnlich am dritten oder fünften Tage ein, je nach der Individualität des Thieres. Auf diese Weise hofften wir die Fehlerquelle, die ihren Grund in der geringen Menge bei gewöhnlicher Nahrung haben möchte, zu verringern oder ganz zu beseitigen.

Wir hofften zu gleicher Zeit, es möchte uns gelingen, Harnstoff in Geweben zu finden, in denen er, so schien es uns, vermuthlich wegen der geringen Menge bis jetzt nicht nachgewiesen werden konnte.

Erst als wir Versuche mit Thieren gemacht, welche mit gewöhnlichem Futter ernährt waren oder gehungert hatten und hier die geringe Differenz zwischen dem Harnstoffgehalt des Blutes und der Gewebe der Thiere bei der verschiedenen Fütterungsweise wahrnahmen, fütterten wir die Thiere nicht mehr im Uebermaasse mit Fleisch, sondern gaben ihnen nur reichliches Fleischfutter.

Der Harnstoff wurde bei nachstehenden Versuchen in allen Fällen als salpetersaurer Harnstoff zu isoliren gesucht und war durch salpetersaures Quecksilberoxyd aus dem Blute sowohl wie aus den

Geweben abgeschieden. Dazu bediente ich mich der Picard'schen Methode mit den Modificationen, die dieselbe durch Meissner erlitt.

Die Picard'sche Methode ist durch v. Recklinghausen [1]) in Misscredit gebracht, und wurde von diesem Forscher angegeben, dass auf diese Weise nur Natron, Salpetersäure und Ammoniak erhalten werde. Nach Kühne [2]) ist sie ganz unzuverlässig, ebenso nach den älteren Angaben von Hoppe-Seyler [3]).

In der zweiten Auflage seines Handbuches jedoch giebt Hoppe-Seyler [4]) selbst diese Methode zur Darstellung des Harnstoffs aus serösen Flüssigkeiten an. Ebenso wird diese Methode in dem neuesten Lehrbuche [5]) der organischen Chemie zur Darstellung des Harnstoffs aus dem Blute vorgeschlagen, wenn auch nähere Angaben in Betreff des Abscheidens daselbst fehlen.

Voit und Örtel haben sich dieser Methode mit Erfolg bedient. Voit hält die Einwände, die gegen dieses Verfahren von v. Recklinghausen gemacht wurden, für nicht stichhaltig und sagt, wenn man auf die rechte Art verfährt, so ist nichts leichter als den Harnstoff sehr scharf, auch im normalen Blute damit nachzuweisen. Man darf sich aber bei der mikrometrischen Untersuchung nicht täuschen lassen; die beim allmählichen Abdampfen auftretenden Krystalle zeigen nämlich nur selten charakteristische Formen, und man könnte oft versucht sein, die Gegenwart von salpetersaurem Harnstoff zu läugnen; wenn man aber etwas von dem Brei, wie Örtel gefunden hat, auf den Objectträger bringt, in einem Tröpfchen Wasser löst und vorsichtig abdunstet, so bilden sich vollkommen regelmässige, leicht erkennbare und messbare Krystalle des salpetersauren Harnstoffs [6]). Ich kann dem nur beipflichten. Ich habe mich überzeugt, dass diese Methode sehr gute Resultate liefert. Das Gelingen der Abscheidung des Harnstoffs nach dem Picard'schen Verfahren ist nämlich hauptsächlich von zwei Momenten abhängig, einmal von der vollständigen Entfernung der Eiweisskörper, dann von einem sorgfältigen Vermeiden eines Ueberschusses des Quecksilbersalzes.

---

[1]) v. Recklinghausen, Picard's Bestimmungs-Methode des Harnstoffs im Blut. Virchow's Archiv. Bd. XIV, pag. 476.

[2]) Kühne, Lehrbuch der physiologischen Chemie, pag. 484.

[3]) Hoppe-Seyler. Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse. Berlin 1865, pag. 292.

[4]) Derselbe — Berlin 1870, pag. 303.

[5]) A. Naquet, Principes de chimie fondée sur les théories modernes. Paris 1867. Tom. II. pag. 442. — E. Sell, Grundzüge der modernen Chemie. Berlin 1870. Bd. II, pag. 475.

[6]) Voit, Zeitschrift für Biologie. Bd. IV, pag. 128.

Sehr wichtig ist bei der Darstellung des Harnstoffs aus dem Blute namentlich die Entfernung der Albuminate, da man nur wenn diese vollständig entfernt sind, sicher darauf rechnen kann, dass sich der Harnstoff beim Abdampfen nicht zersetzt. Es scheint sich nämlich der Harnstoff bei Gegenwart von Eiweisskörpern zu zersetzen [1]); denn MARCHAND fand, als er zu Blut 1 Grm. Harnstoff setzte, nur 0,2 Grm. wieder. Die Eiweisskörper waren durch Erhitzen und Ansäuren mit Essigsäure entfernt worden.

Ich verfuhr in der Weise, dass ich das Blut in kochendes Wasser goss, welches nach MEISSNER's Vorgange mit sehr verdünnter Schwefelsäure versetzt war. Hierauf setzte ich weiter bis zur Coagulation von der verdünnten Schwefelsäure zu. Da ein vollständig eiweissfreies wasserklares Filtrat nur dann erhalten wird, wenn eine bestimmte Menge Säure zugesetzt ist, so liess ich, um jeden Ueberschuss zu vermeiden, die Säure aus einem medicinischen Tropfglässchen zufliessen. Es ist wichtig, dass die Coagulation rasch erfolgt und jede Säuremenge, sei es zu viel, sei es zu wenig, vermieden wird. Man erhält, wenn zu viel Säure zugesetzt ist, allerdings auch ein klares Filtrat; dieses Filtrat ist aber nicht vollkommen eiweissfrei; es ist gelblich gefärbt, und solches Filtrat engt sich nicht klar ein. Den Ueberschuss von Säure kann zwar sofort Zusatz von Barytwasser abschwächen, allein es ist dann nothwendig, dass man den feinen Barytniederschlag sich absetzen lässt, was mit Zeitverlust verbunden ist, und später setzt sich dann doch noch etwas Eiweiss ab. Die Entfernung der Eiweisskörper durch Erhitzen wird man jeder andern Methode vorziehen. Sie ist rasch auszuführen und gelingt bei einiger Uebung vollständig. Man wird sie sicher jeder andern Methode vorziehen, z. B. der durch Metallsalze, wie sie von PERLS [2]) neuerdings vorgeschlagen wurde. Diese Methode der Entfernung der Eiweisskörper durch Metallsalze ist nicht neu; sie giebt ebenfalls gute Resultate, wovon ich mich überzeugte. Die Bedenken, die PERLS gegen die Methode des Aufkochens unter Zusatz von Säure vorbringt, sind wohl nicht gerechtfertigt. Nach PERLS gelingt nämlich die Coagulation nicht immer in genügender Weise, und dann — da es Derivate der Harnsäure giebt, die beim Erwärmen der sauren wässrigen Lösung resp. in siedendem Wasser Harnstoff liefern, und dazu gehört auch die von

[1]) Ueber das Vorkommen des Harnstoffs im thierischen Körper ausserhalb des Harns von R. F. MARCHAND, Journal practische Chemie von ERDMANN. Jahrgang 1837. Bd. II, pag. 451.

[2]) PERLS, neue Methode zur Bestimmung des Harnstoffs im Blut und Geweben. Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften. 1870, pag. 49.

Schunk im Harn nachgewiesene Oxalsäure — sei die Möglichkeit denkbar, dass sich bei der chemischen Behandlung Harnstoff bildet; ausserdem sei die Methode für Gewebe wie die Leber sehr umständlich. Ich kann dem nicht beipflichten. Die Coagulation des Eiweisses unter Ansäuren gelingt bei einiger Uebung vollständig, der richtige Säurezusatz kann durch das Auge mit vollkommener Schärfe angegeben werden, indem die Blutcoagula dann eine bestimmte Nüance von rothbraun annehmen: wie dies auch Meissner[1]) angiebt.

An chemische Verbindungen, die bei siedendem sauer reagirendem Wasser Harnstoff liefern, mag wohl gedacht werden, allein bevor bewiesen ist dass bei dieser Behandlung wirklich Harnstoffbildung stattfindet, verliert der Einwand seine Gültigkeit. Die Methode der Coagulation durch Erhitzen ist nicht umständlich, sondern zeichnet sich dem Verfahren Perls' gegenüber durch seine Kürze vortheilhaft aus, indem bei einem so voluminösen Niederschlag, wie ihn das Kupfer und der zugesetzte Baryt mit sich bringt, wie bei dem von Perls empfohlenen Verfahren, eine grosse Menge Waschwasser zum Nachspülen nothwendig ist, welche wieder abzudunsten ist.

War das Filtrat, welches ungefähr das drei- bis vierfache Volumen der angewandten Blutmenge betrug, auf die Hälfte eingedampft, so wurde es auf seine Reaction geprüft und wenn nöthig durch Zusatz von etwas Barytwasser genau neutralisirt. Es wurde weiter bis zur Syrupdicke abgedampft und absoluter Alkohol zugesetzt, wobei eine milchige Trübung entsteht, herrührend namentlich von anorganischen Salzen. Der Niederschlag wurde abfiltrirt, der Alkohol verjagt und der Rückstand in Wasser gelöst. Diese Lösung ist entweder schwach gelb gefärbt oder dunkelgelb. Letzteres ist namentlich der Fall, wenn die Coagulation nicht vollständig gelungen ist. Hierauf wurde salpetersaures Quecksilberoxyd in Tropfen zugesetzt, so lange sich ein Niederschlag bildete. Ist die Lösung hellgelb gewesen, so braucht man wenig Mercurinitrat zuzusetzen, hatte dieselbe aber eine dunkelgelbe Färbung, so braucht man mehr des Salzes und es entsteht ein voluminöser Niederschlag, der ebenfalls gelb gefärbt ist. Ich habe dieses Verfahren dem Bleizusatz vorgezogen, weil es weniger umständlich ist und dieselben Dienste leistet, nämlich Entfernung einer Reihe von Extractivstoffen. Hierauf wurde filtrirt und das Filtrat durch Zusatz von Barytwasser oder kohlensaurem Natron alkalisch gemacht und

[1]) Meissner, Bericht über Versuche, die Urämie betreffend. Zeitschrift für rationell. Medicin. Bd. 26, pag. 227.

auf's neue Quecksilbernitrat zugesetzt, bis ein Tropfen der Mischung, mit kohlensaurem Natron zusammengebracht, gelbe Färbung zeigte. Hat man bei der ersten Fällung Quecksilbersalz im Ueberschusse verbraucht, so rächt sich dieses schwer, indem dann ein Zusatz von Natron sofort einen gelben Niederschlag von Quecksilberoxydhydrat anzeigt.

Ein derartiger Niederschlag ist zur Isolirung des Harnstoffs vollständig ungeeignet, und der Versuch ist als missglückt anzusehen. Als sehr zweckmässig ist die Liebig'sche Quecksilberlösung zur Bestimmung des Harnstoffs mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt zu empfehlen. Nach dem Absetzenlassen des Quecksilberniederschlages wurde filtrirt, mit Wasser ausgewaschen und der Rückstand, der ganz weiss aussah, im Wasser zertheilt und mit Schwefelwasserstoff das Quecksilber entfernt. Das Filtrat wurde hernach auf ein kleines Volumen eingeengt und in der Kälte mit etwas concentrirter Salpetersäure versetzt. Nach einiger Zeit scheidet sich der Harnstoff in Krystallen aus, die filtrirt über Schwefelsäure verdunstet, getrocknet und als salpetersaurer Harnstoff in Rechnung gebracht wurden.

Man sieht sofort ein, dass diese Methode mit unvermeidlichen Verlusten verbunden sein muss, wenn man sich auch noch so sehr bestrebt, durch sorgfältiges Auswaschen der Niederschläge dieselben möglichst gering zu machen. Es war daher geboten, viele Versuche nach derselben Richtung hin anzustellen. Dies machte die Arbeit sehr mühevoll und langwierig. Wir lassen anbei einige Angaben über die Genauigkeit einiger Harnstoffbestimmungsmethoden folgen, wie sie von Perls, Voit und mir erzielt wurden.

Perls giebt an, dass er bei Zusatz von 0,02 Grm. Harnstoff zu 50—100 Hundeblut durch Salpetersäure in bestimmten Fällen fast allen Harnstoff aus dem Blute wieder gewonnen.

Voit fand im Muskel durch Bestimmung des Harnstoffs:

mit salpetersaurem Quecksilberoxyd 0,164% Harnstoff,

mit Salpetersäure 0,139 » »

in einem zweiten Falle

mit salpetersauren Quecksilberoxyd 0,194% Harnstoff

mit Salpetersäure 0,202 » »

Ich setzte zu 59 Cc. Blut 0,084 Grm. Harnstoff und erhielt aus dem Blute, das in 100 Cc. 0,024 Grm. Harnstoff enthielt, wie aus einer Vergleichsanalyse hervorging, nach Abzug der den 59 Cc. Blut eigenthümlichen Harnstoffmenge, 0,079 Grm. Harnstoff wieder.

Aus dem Angeführten dürfte zur Genüge hervorgehen, dass Harnstoff, durch salpetersaures Quecksilberoxyd bestimmt, brauchbare Resultate liefert, und dass die Angriffe von v. Recklinghausen auf diese Methode ungerechtfertigt sind. Man muss aber auch bekennen, dass diese Methode nicht jenen Grad der Genauigkeit besitzt, der wohl sonst von jeder Analyse mit Recht gefordert werden darf.

Bei der Darstellung des Harnstoffs aus der Leber verfuhr ich genau nach der Vorschrift von Meissner, wie sich dieselbe in seiner oben citirten Abhandlung findet.

Ich habe mich überzeugt, dass diese Methode sehr gute Resultate liefert.

Ich untersuchte einmal eine Leber von 78 Grm. auf ihren Harnstoffgehalt und fand denselben = 0,018%, dann setzte ich zu einem andern Stück derselben Leber = 82 Grm., 0,070 Grm. Harnstoff und fand 0,080 Grm. was gleich der Summe von 0,07 des zugesetzten Harnstoffs und der in der Leber schon vorhandenen Harnstoffmenge ist. Die nämliche Methode wandte ich bei der Untersuchung der Milz, der Lungen, des Gehirns und der Augenflüssigkeit mit Linse an.

Die Untersuchung der Muskeln erlitt durch den grossen Kreatingehalt derselben eine Modification in der Weise, dass ich das wässrige Extract erst dann mit Alkohol auszog, als das Kreatinzum grössten Theile auskrystallisirt war.

Am Schlusse dieses Kapitels möchte ich bemerken, dass die Ausführung einer quantitativen Harnstoffbestimmung zu den schwierigsten Operationen der physiologischen Chemie gehört. Bevor man an irgend eine Untersuchung gehen kann, ist es nothwendig, dass man viele Probeversuche gemacht hat. Man wird sich dann überzeugen, von wie vielen, schwer zu beschreibenden Umständen das Gelingen des Abscheidens des Harnstoffs abhängig ist. Hat man aber einige Uebung erlangt, und auf Uebung kommt es, wie bei allen Dingen in der Welt, so namentlich hier an, dann will es einem fast dünken, als hätte man Versuche, in denen nach Nierenexstirpation weniger Harnstoff im Thierkörper gefunden wurde, als bei secernirenden Nieren, nicht mehr vom wissenschaftlichen Standpunkte aus zu beurtheilen.

III.

Versuche, welche in der Absicht unternommen wurden, darzuthun, dass der Leber im Sinne Meissner's eine Harnstoff-bildende Funktion zukommt.

Wenn die Angabe Meissner's, dass die Leber als die hauptsächlichste Bildungsstätte des Harnstoffs anzusehen ist, richtig ist, so muss man in ähnlicher Weise, wie dies bei der Zuckerbildung in der Leber constatirt ist, in den Gefässen, welche das Blut aus der Leber abführen, mehr Harnstoff finden, als in den zuführenden. Es muss in der Lebervene mehr Harnstoff zu finden sein als in der Pfortader. So zu schliessen waren wir berechtigt, da Lehmann angiebt, dass das Lebervenenblut mehr Extractivstoffe enthält als das Pfortaderblut. Es galt also zunächst sich Blut vor dem Durchgang durch die Leber zu verschaffen.

Eine Unterbindung der Pfortader bringt aber so viele Kreislaufsstörungen mit sich, erheischt auch eine Operation, die die Rückführung in den normalen Zustand nicht gestattet, dass von ihr abgesehen wurde. Ich schlug deshalb einen andern Weg ein. Ich ging nach der Präparation der Jugularis externa am Halse mit einer Glasröhre, die oben rund geschmolzen und durch ein genau anschliessendes Stäbchen geschlossen war, in die Jugularis ein, drang durch das Herz durch und schob die Glasröhre bis beinahe an die Vereinigungsstelle der beiden grossen Ven. iliac. ein.

Nachdem die Röhre markirt war, um später nachsehen zu können, wie tief eingedrungen war, wurde das Stäbchen aus der Röhre gezogen, das Blut drang nach und wurde in einem Gläschen mit Glasstückchen zum Defibriniren, aufgefangen.

Auf diese Weise erhielt ich Körpervenenblut. Hierauf wurde eine andere Röhre von der nämlichen Beschaffenheit in derselben Weise eingebracht und in ein Lebergefäss geschoben. Zur Sicherstellung, dass das aufzufangende Blut wirklich aus der Leber stammte, wurde die Bauchdecke des narkotisirten Thieres etwas geöffnet und mit dem Finger constatirt, dass die Glasröhre in der Leber steckte. Verunreinigung durch anderes Blut war ausgeschlossen, da die Glas-

[1]) Lehmann, Zoochemie. Heidelberg 1858, pag. 64.

röhre in der Jugularis fest eingebunden war. Dann wurde das Stäbchen herausgezogen, und das Blut floss langsam beim Heben des einen Fussendes des Brettes, auf welches der Hund aufgespannt war, nach. Dieses Blut wurde ebenfalls in einem Gläschen aufgefangen. Waren auf diese Weise ungefähr 48—52 Cc. ausgeflossen, so konnte kein weiteres Blut mehr erhalten werden, das Blut war geronnen. Für uns ein Beweis, dass das Lebervenenblut eben so gut gerinnt, wie aus irgend einem andern Gefässbezirke. Hierauf wurde mit einer dritten Glasröhre bis an die erste Stelle gegangen und Blut auf die zuerst angegebene Weise aufgefangen. Das Thier liess ich nach einiger Zeit verbluten und fing nur vor dem Ende des Thieres entweder eine Blutportion aus der Carotis, aus der Jugularis oder dem rechten Herzen selbst auf.

Diese Versuche sind in Folgendem tabellarisch zusammengestellt.

Versuch	Bemerkungen	Carotis	Cava inf.	Lebervene	Cava inf.	Recht. Herz.
1.	Fleisch gefüttert			0,022%	0,0217%	
2.	» »		0,027%	0,018 »	0,029 »	
3.	Gewöhnliches gutes Futter		0,021 »	0,023 »	0,019 »	
4.	Hunger 3 Tage	0,0138%	0,0159 »	0,0168 »	0,014 »	
5.	Fleischfütterung	0,024 »	0,024 »	0,020 »		0,030%

Vergleichen wir die Resultate dieser Tabelle, so zeigen sich wenig erhebliche Schwankungen. Das Blut hat nahezu denselben procentigen Gehalt vor und nach dem Durchgang durch die Leber. Der Harnstoffgehalt des arteriellen und venösen Blutes ist wenig verschieden, in Versuch 5 sogar ganz gleich.

Es geht aus den Analysen hervor, dass in dem Lebervenenblute nicht mehr Harnstoff ist als im allgemeinen Körperblute. Wie Voit gefunden, kann ein Hund bei geeigneter Fütterung dazu gebracht werden, dass er 180 Grm. Harnstoff und darüber täglich ausscheidet. Nehmen wir an, unsere grossen Versuchshunde, die wir durch reichliche Fleischfütterung *ad maximum* der Harnstoffproduction brachten, hätten am Versuchstage nur 100 Grm. Harnstoff ausgeschieden, so wurden von den Thieren in der Stunde 4,16 Grm. Harnstoff und in der Minute 0,069 Grm. gebildet. Wäre die Leber die hauptsächlichste Bildungsstätte des Harnstoffs, so müsste, da eine Aufspeicherung von Harnstoff im normal funktionirenden Organismus wie unsere Versuche lehren in keinem Organe stattfindet, im Lebervenenblute ein so erheblicher Ueberschuss von Harnstoff gegenüber dem Körpervenenblute gefunden werden, dass er unserer Analyse

auf keine Weise entgangen wäre. Mithin lässt sich ein Beweis, dass die Leber die hauptsächlichste Bildungsstätte des Harnstoffs ist, auf diesem Wege nicht führen.

Nun schlug ich einen andern Weg ein. Nach MEISSNER[1]) findet eine Art Spaltungsproeess in der Leber statt, durch welchen sich einerseits Leberamylum, andererseits Harnstoff bildet. Da nun der Zuckergehalt in der ausgeschnittenen Leber sich vermehrt, so galt es zu untersuchen, ob etwas ähnliches in Betreff des Harnstoffs zu beobachten ist. Es wird dieses von HEYNSIUS angegeben.

HEYNSIUS, der bei seinen Versuchen zum Nachweis des Harnstoffs sich des Quecksilbers bediente, erhielt nämlich aus dem Extracte eines 20 Stunden bei 40° C. gehaltenen Leberstückes mit Quecksilbersalz einen grösseren Niederschlag als aus dem Extracte eines frischen Leberstückes. Er schloss daraus, in der Leber werde viel Harnstoff gebildet. HEYNSIUS hat versäumt den Nachweis zu liefern, dass der Niederschlag wirklich aus einer Verbindung von Harnstoff und Quecksilber bestand. MEISSNER[2]) bemerkt, dass dieser Angabe der eigentliche Nachweis von Harnstoff vollständig fehlt; denn salpetersaures Quecksilberoxyd fällt gar viele Stoffe aus thierischen Flüssigkeiten, und die Anwendbarkeit dieses Metallsalzes zur Bestimmung des Harnstoffgehaltes des Harns beruht ja darauf, dass alle diese andern ausser Harnstoff fällbaren Stoffe gewöhnlich gegenüber dem Harnstoff in sehr geringer Menge vorhanden sind. Aus jedem Organextract können mit salpetersaurem Quecksilberoxyd Niederschläge gewonnen werden, aber die Gegenwart von Harnstoff wird damit nicht bewiesen. Wo Harnstoff ist, kann man das salpetersaure Quecksilberoxyd zur Isolirung desselben benützen, aber man kann nicht durch einen Niederschlag mit salpetersaurem Quecksilberoxyd allein die Gegenwart von Harnstoff beweisen. Ferner ist nicht einmal angegeben, ob HEYNSIUS vor Anwendung des Quecksilbersalzes die ohne Frage stark saure Reaction der Flüssigkeit, die mittelst Schwefelwasserstoff von durch Essigsäure gelöstem Blei befreit war, beseitigt hatte, so dass man in der That nicht einmal weiss, ob der erhaltene Quecksilberniedersehlag überhaupt Harnstoff enthalten konnte, da ja Harnstoff in saurer Lösung von Quecksilber nicht gefällt wird.

STOKVIS giebt an, dass Harnsäure in der Leber sich in Harnstoff umwandle. Er konnte in einem Versuche, als er harnsaures Alkali mit Lebersubstanz 18 Stunden digerirte, die Harnsäure nicht

[1]) MEISSNER, Ueber den Ursprung des Harnstoffs. Zeitschrift für rationell. Medicin. Bd. XXXI, pag. 280.

[2]) loc. cit. pag. 241.

wiederfinden. Ueber die Darstellung der Harnsäure aus Lebersubstanz habe ich keine Erfahrung. Nach den Angaben Meissner's [1]) ist die Darstellung sehr complicirt, und ein negativer Erfolg eines einzigen Versuchs darf nicht in dieser Weise verwerthet werden. Um zu untersuchen, ob in der ausgeschnittenen Leber eine Harnstoffbildung stattfindet, verfuhr ich in der Weise, dass ich ein Stück der Leber abschnitt und dasselbe unmittelbar aus dem Thiere und behufs Verhütung jeder postmortalen Veränderung in ein Gefäss mit absolutem Alkohol warf, das vorher gewogen war. Die Gewichtszunahme ergab das Gewicht des abgeschnittenen Leberstückes. Die übrige Leber wurde in ein Glasgefäss mit luftdichtschliessendem Deckel gebracht und 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 24 Stunden ungefähr schnitt ich ein ähnliches Stück wie das erste ab, bestimmte sein Gewicht und seinen Harnstoffgehalt. Am dritten Tage nach 48 Stunden untersuchte ich ein drittes Stück auf die nämliche Weise. Ich wiederholte diese Versuche mehrmals, niemals konnte ein vermehrter Harnstoffgehalt nachgewiesen werden, am dritten Tage war die Leber schon in deutliche Fäulniss übergegangen, zwar war die Reaction noch sauer, allein schon an dem Geruche bemerkte man, dass eine Veränderung vorgegangen, auf dem Boden des Gefässes hatte sich auch ein breiiger Saft angesammelt, der durch beigemischtes Blut dunkel rothbraun gefärbt war. Die Leber zersetzt sich überhaupt sehr leicht, was auch aus der Thatsache hervorgeht, dass eine frische, in Stücke zerschnittene Kalbsleber in Wasser von 37 bis 40 ° C. nach 4 bis 6 Stunden ohne den mindesten Geruch zu verbreiten, reines Wasserstoffgas in grossen Blasen entwickelt. Liebig [2]) hält dieses für ein Zeichen eines in der Leber vor sich gehenden mächtigen Umsetzungsprocesses, es kann dies aber eben so gut der Beginn von Fäulniss sein. Wir geben nun unsere Versuche in einer Tabelle zusammengestellt.

Versuch	Erster Tag	Zweiter Tag	Dritter Tag
I	0,035	0,025	0,020
II	0,026	0,024	—
III	0,025	0,017	0,015
IV	0,017	0,0125	—
V	0,026	0,0205	—
VI	0,018	0,0115	—

[1]) Meissner, Der Ursprung der Harnsaure des Harns der Vögel. Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. XXXI, pag. 144.

[2]) Liebig, Ueber Gährung, über Quelle der Muskelkraft und Ernährung. Leipzig und Heidelberg 1870, pag. 67.

Am 3. Tage wurde die Leber nur zweimal untersucht. Eine öftere Untersuchung der Leber am dritten Tage hätte wenig Sinn gehabt, da in allen Versuchen am zweiten Tage schon eine Abnahme des Harnstoffgehaltes zu bemerken war.

Aus dieser Tabelle geht unmittelbar hervor, dass in der ausgeschnittenen Leber keine Harnstoffproduction zu bemerken ist. Sie wiederspricht den Angaben von Heynsius und Stokvis direct, sie bringt aber auch nichts für die Ansicht von Meissner bei.

Es lässt sich auf diesem Wege nicht zeigen, dass die Leber dasjenige Organ ist, in welchem die Quelle des Harnstoffs zu suchen ist. Würde irgendwie ein Spaltungsprocess im Sinne Meissner's stattfinden, so müsste doch sicherlich eine Vermehrung des Harnstoffs in der ausgeschnittenen Leber zu beobachten gewesen sein. Damit wird auch die Beobachtung Voit's [1]) bestätigt, dass man vergebens nach einer Anhäufung von Harnstoff im ausgeschnittenen Organe sucht.

Nun blieb noch ein Weg offen, die Harnstoffbildung, wenn wirklich solche in der Leber stattfände, zu zeigen. Man müsste nämlich Blut von bekanntem Harnstoffgehalte längere Zeit durch die Leber eines eben getödteten Thieres leiten. Dass ein reger Stoffwechsel bei dieser Versuchsanordnung stattfindet, haben Ludwig und Schmulewitsch [2]) gezeigt. Diese Forscher beobachteten nämlich, dass die Leber eines Kaninchens ausserhalb des Organismus beim Durchleiten von defibrinirtem Hundeblute stundenlang Galle absonderte. In jüngster Zeit ist dieser Befund allerdings anders gedeutet worden. Pflüger [3]) hält nämlich dafür, dass bei diesem Versuche die eingetriebene Blutmasse, durch Transsudation von Serum aus den Blutgefässen nach den Galleneapillaren, die in demselben vorhandene Galle austreibe. Ich wollte diesen Versuch nicht machen, da ich nicht im Geringsten durch die bisher mitgetheilten Versuchsergebnisse dazu aufgemuntert wurde. Es schien mir nämlich neben anderem namentlich die Thatsache, dass in der Lebervene nicht mehr Harnstoff zu finden ist als in reinem Körpervenenblute, beweisend, dass die Leber nicht als die harnstoffbildende Stätte des Säugethierkörpers anzusehen ist. Da erschien eine vorläufige Mittheilung im Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften von

---

[1]) Voit: Zeitschrift für Biologie. Bd. IV, pag. 138.

[2]) Schmulewitsch, Neue Versuche über Gallenabsonderung. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig 1868.

[3]) Pflüger. Die „postmortale" Secretion der Galle. Archiv für Physiologie. Bd. IV, pag. 56.

E. Cyon aus Petersburg „Ueber Harnstoffbildung in der Leber", in welcher nach Durchleiten von Blut durch die ausgeschnittene Leber in dem durchgeleiteten Blute mehr Harnstoff gefunden wurde, als in dem Blute vor dem Versuche. Es fanden sich nämlich:

I. Versuch.

Blut vor dem Durchleiten	0,09%	Harnstoff
Blut, das die Leber 2mal durchströmte	0,14 »	»

II. Versuch.

Blut vor dem Durchleiten	0,08%	Harnstoff
Blut, das 1mal die Leber passirte . .	0,14 »	»
Blut, das 4mal die Leber passirte . .	0,176 »	»

Es wird also nach Cyon das Blut, indem es die Leber durchströmt, bedeutend reichhaltiger an Harnstoff, und daraus wird der Schluss gezogen, dass die Leber eine Stätte für die Harnstoffbildung ist, was wohl so zu verstehen ist, dass Cyon meint, die Leber sei vorzugsweise der Ort, wo der Harnstoff des Thierkörpers sich bildet. Nun galt es diesen Versuch zu wiederholen. Von vornherein lag der Verdacht nahe, die Vermehrung des Harnstoffgehaltes des durchgeleiteten Blutes rühre davon her, dass der Harnstoff, welcher dem Leberparenchym als solchem als constanter Bestandtheil, wie wir bald sehen werden, zukommt, möchte ausgespült worden sein. Cyon selbst berührt diesen Punkt, wenn er auch nicht näher, da die Mittheilung eine vorläufige ist, darauf eingeht. Uns schien dies äusserst wahrscheinlich; hatten wir ja doch gefunden, dass der Harnstoffgehalt der ausgeschnittenen Leber sich nicht vermehrt und dass das Lebervenenblut, direkt aus dem lebenden Thiere geholt, nicht mehr Harnstoff enthält als sonst das Blut aus irgend einem Gefässbezirk des Thierkörpers.

Ueber die Art und Weise, in welcher Cyon das Blut durch die ausgeschnittene Leber leitete, fehlen leider jegliche nähere Angaben. Es wird nur berichtet, die Leber wurde herausgeschnitten und in eine auf die Körpertemperatur erwärmtes Gefäss hineingelegt. Da wir uns der Vorrichtung, die Ludwig [1]) construirte, um Blut durch die Leber zu leiten, nicht bedienen konnten, so schnitten wir die Leber nicht heraus, sondern liessen sie unverändert in ihrer Lage im Körper.

[1]) Ueber den Blutstrom in der Leber, insbesondere dem in der Leberarterie von Wladimir Betz. Zeitschrift für rationelle Medicin. III. Reihe. Bd. XVIII. pag. 45.

Um das Blut durch die Leber zu leiten, öffneten wir zunächst die Brust und Bauchhöhle und unterbanden die Leberarterie, sowie die untere Hohlvene oberhalb der Nierenvenen. Hernach brachten wir eine Glaskanüle in die Pfortader und eine andere in die untere Hohlvene nach ihrem Durchtritte durch das Zwerchfell ein. Letztere ging sofort in ein weiteres Lumen über, um gebildetes Gerinnsel leicht entfernen zu können. Dann nähten wir die Bauchhöhle sowie den Thorax zu, so dass nur die Kanülen, die das Blut ab und zuführen sollten, herausschauten, brachten das Thier in einen grossen Brütofen und verbanden die Kanülen durch Kautschuckschläuche mit den Gefässen, welche zum Auffangen des Blutes bestimmt waren. Die Kanüle, welche in der Pfortader eingebunden war, stand in Verbindung mit einem grossen Glascylinder, welcher das durchzuleitende Blut enthielt. Der Cylinder befand sich in einem grossen mit Wasser von 38° C. gefüllten Gefässe, das durch zweckmässige Befestigung an einer Rolle leicht auf und niedergelassen werden konnte. Da das Institut zu Breslau kaltes und warmes Wasser zur Verfügung hat, so war es sehr leicht und bequem durch Anbringen von Gummischläuchen an den Hähnen der Wasserleitung die Temperatur in dem grossen Brütofen oder in den Gefässen, welche das Blut enthielten, constant zu erhalten.

Zu den Versuchen verwandten wir grosse Hunde, die durch Verbluten getödtet waren. Das Blut wurde frisch aus der Carotis aufgefangen, geschlagen und durch Leinwand filtrirt. Eine Portion dieses Blutes wurde bei Seite gestellt, um auf Harnstoff untersucht zu werden. Das übrige Blut wurde in den Glascylinder gebracht und mit der Pfortaderkanüle verbunden, die mit Blut gefüllt war, damit nicht durch beigemengte Luft capilläre Verstopfungen in der Leber eintreten konnten. Die andere Kanüle welche in der Cava steckte, wurde durch einen Kautschuckschlauch mit einem Gefässe verbunden, das $2^1/_2$ Fuss tiefer als das Thier sich befand, und das ebenfalls mit Wasser von 38° C. umgeben war. Durch allmähliges Drehen an der Rolle wurde das Gefäss, welches das durchzuleitende Blut enthielt, langsam gehoben und dadurch der Druck gesteigert. War auf diese Weise fast alles Blut durch die Leber geflossen, so wurde das Gefäss an der Rolle gesenkt. Das durchgeleitete Blut wurde durch Schütteln mit Luft hellroth gemacht, in das erste Gefäss zurückgegossen und auf's neue durchgeleitet. Dies wiederholte ich in den beigegebenen ersten 3 Versuchen sechsmal. Das Durchleiten des Blutes durch die Leber nahm, da jeder unnöthige Druck vermieden wurde, eine Zeit von 5—6 Stunden in Anspruch.

Anfangs hatten wir die Versuche so gemacht, dass wir das Blut durch die Leber in der Weise leiteten, dass wir die Kanülen, welche sich in der Cava und Pfortader befanden, mit Cylindern in Verbindung setzten, die abwechselnd gehoben und gesenkt werden konnten, so dass das Blut einmal von der Pfortader aus, dann von der Hohlvene aus die Leber durchströmte. Da solches Blut aber mit Luft nicht bequem geschüttelt werden konnte, so standen wir von dieser Versuchsvorrichtung ab.

Als wir gesehen hatten, dass das Blut nach dem Durchleiten durch die Leber mehr Harnstoff enthielt als vorher und wir diesen Befund im Sinne einer Ausspülung glaubten deuten zu dürfen, so änderten wir den Versuch in der Weise ab, dass wir einen Leberlappen zu unterbinden versuchten. Auf diese Weise sollte nur ein Theil der Leber durchblutet werden. Die Vergleichung des Harnstoffgehaltes des abgebundenen Leberstückes mit dem Harnstoffgehalte der durchbluteten Leber sollte ergeben, woher die Vermehrung des Harnstoffs in dem durchgeleiteten Blute stammt. Ist in dem abgebundenen Leberstücke procentisch mehr Harnstoff als in dem durchbluteten, so ist es klar, dass man es hier mit einer Ausspülung zu thun hat.

Die vollständige Abbindung eines Leberlappens gelingt jedoch bei dem Bau der Hundeleber nicht immer. Ist die Unterbindung aber vollständig gelungen, so kann man sich überzeugen, welch' ein Unterschied zwischen der durchbluteten und der abgebundenen Leber besteht. Der durchblutete Lebertheil ist tief dunkelbraun gefärbt, der unterbundene normal braun. Auch in der Consistenz ergiebt sich sofort ein bedeutender Unterschied. Während der unterbundene Theil sich gewissermassen derb anfühlt, ist der durchblutete Theil sehr zerreisslich und mit den Fingern zerdrückbar. Die Ursache hiervon mag der grosse Reichthum an Blut oder auch aufgenommenes Wasser aus dem Blute bilden. Auf letzteres deutet das hohe specifische Gewicht des Blutes, das mit dem jedesmaligen Durchleiten zunahm. Auch dürfte der Umstand in Zusammenzuhang damit zu bringen sein, dass die letzten Blutmengen jedesmal unter höherem Drucke durch die Leber getrieben werden mussten.

Um zu wissen, welche Blutmenge in der durchbluteten Leber am Ende des Versuchs enthalten war, wurde ein Theil derselben auf seinen Blutgehalt untersucht, was nach dem Verfahren geschah, wie ich es früher[1]) angegeben. Ein abgewogenes Leberstück wurde

[1]) Gscheidlen, Studien über die Blutmenge und ihre Vertheilung im Thierkörper. Würzburger physiolog. Untersuchungen. Bd. II, pag. 155.

zerkleinert, mit Wasser übergossen und 24 Stunden stehen gelassen. Das ausgepresste und filtrirte Extract wurde gemessen, mit Kohlenoxyd gesättigt und mit einer Blutlösung von bekanntem Gehalte verglichen. Aus der Menge des zugesetzten Wassers zu dem Leberextracte bis Farbengleichheit auftrat, wurde die in der Leber am Schlusse des Versuchs vorhandene Blutmenge berechnet und von dem Gewichte der durchbluteten Leber abgezogen.

Ist die Unterbindung eines Leberlappens nicht vollständig gelungen, so erkennt man sofort, welche Theile durchblutet waren und welche nicht. Die letzteren sind blass, die ersteren dunkelbraun und bei dem nicht ganz verhinderten Eindringen des Blutes ist der Unterschied in dem Harnstoffgehalte der beiden Lebertheile äusserst gering.

Beifolgende Versuche mögen das Gesagte illustriren.

Versuch I.

Blut vor dem Durchleiten durch die Leber enthielt		0,025% Harnstoff
Blut, das sechsmal durch die Leber geleitet war .		0,034 » »
Leber enthielt am Ende des Versuchs		0,017 » »

Versuch II.

Leberlappenunterbindung ist vollständig gelungen.

Gewicht der ganzen Leber ohne Blut . .	430 Grm.		
Gewicht des abgebundenen Leberstückes	80 »	enthielt	0,013% Harnstoff
Gewicht der durchblut. Leber nach Abzug des in ihr restirenden Blutes = 66 Grm.	350 »	»	0,0093% »

Die zu dem Versuche benützte Blutmenge war 800 Cc.

	specifisches Gewicht	Harnstoff
Blut vor der Durchleitung	1,067	0,017%
Blut einmal durch die Leber geleitet .	1,069	0,030 »
Blut 4 mal durch die Leber geleitet .	1,073	0,020 »

Versuch III.

Leberlappenunterbindung ist unvollständig gelungen.

Gewicht der Leber ohne Blut	291,3 Grm.		
Gewicht des abgebundenen Leberstückes	90 »	enthielt	0,0185% Harnstoff
Gewicht der durchblut. Leber nach Abzug von 55,7 Grm. Blut	201,3 »	»	0,0172 » »

Die zu dem Versuche benützte Blutmenge war 1050 Cc.

	specifisches Gewicht	Harnstoff
Blut vor der Durchleitung	1,0679	0,0151%
Blut, das zuerst aus der Leber floss .	1,0705	0,0148 »
Blut, das die Leber 2 mal durchströmte	1,0726	0,0191 »
» » » » 3 mal »	1,0729	0,0205 »
» » » » 4 mal »	1,073	0,0221 »
» » » » 5 mal »	1,076	?
» » » » 6 mal »	1,077	0,0153 »

Wir haben zu diesen Versuchen zu bemerken, dass das Blut im ersten Versuche nicht nach dem Durchleiten mit Sauerstoff geschüttelt war, dass es bald durch die Pfortader, bald von der Cava inferior aus die Leber durchströmte. Am Schlusse des Versuchs enthielt die Leber weniger Harnstoff als das Blut. Das Blut, das sechsmal die Leber durchströmt hatte, enthielt mehr Harnstoff als das Blut, welches am Anfange des Versuchs zur Untersuchung gedient hatte.

Versuch II. mag wohl als Beweis gelten, dass in der Leber keine Harnstoffbildung stattfindet. Das Blut, das die Leber einmal passirte, enthielt 0,030% Harnstoff, das die Leber viermal durchströmte 0,0201%. Der Harnstoffgehalt der durchbluteten Leber hat abgenommen. Der Harnstoffgehalt der abgebundenen Leber steht in Einklang mit dem des Blutes vor der Durchleitung.

Berechnet man die am Anfange des Versuchs in 430 Grm. Leber befindliche Harnstoffmenge, so finden sich 0,0559 Grm. Harnstoff. Ziehen wir hiervon die absolute Harnstoffmenge ab, welche sich in der abgebundenen Leber befand, nämlich 0,0104 Grm., so waren am Anfange des Versuchs 0,0455 Grm. Harnstoff in dem Lebertheile, welcher durchblutet wurde. Am Ende des Versuchs wurden in der Leber noch 0,0325 Grm. Harnstoff getroffen. Es waren somit durch die Durchblutung 0,013 Grm. Harnstoff ausgespült worden.

In Versuch III. war die Unterbindung eines Leberlappens nicht vollständig gelungen. Es ist deshalb auch kein Unterschied in dem Harnstoffgehalte der durchbluteten und der abgebundenen Leber zu bemerken. Die Blutanalysen zeigen eine stetige Zunahme des Harnstoffgehaltes bis dahin, wo die Leber zum viertenmale durchblutet war. Das Blut, das die Leber sechsmal durchströmt hatte, zeigte den nämlichen Harnstoffgehalt als am Anfange des Versuches. Wir erklären das dahin, dass die Zunahme des Blutes an Harnstoff von dem Ausspülen des Harnstoffs der Leber herrührt. Die Leber zu dieser Zeit untersucht, hätte eine Abnahme an Harnstoff zeigen müssen, wie sich dies klar aus Versuch II. ergiebt. Es erhellt dies ausserdem noch weiter aus folgendem Versuche, den wir unterbrachen, als die Leber dreimal durchströmt war. Hier fanden wir den Procentgehalt an Harnstoff, in der durchbluteten Leber = 0,009%, in dem Blut, das die Leber dreimal durchströmt, denselben = 0,041%.

Versuch IV.

Leberlappenunterbindung ist vollständig gelungen.

Gewicht der Leber ohne Blut . . .	513 Grm.		
Abgebundener Lebertheil	133 »	enthaltend	0,018% Harnstoff
Durchblutete Leber nach Abzug von 38 Grm. Blut	380 »	»	0,0092 »

Die zu dem Versuche benützte Blutmenge war 870 Cc.

	specifisches Gewicht	Harnstoff
Blut vor der Durchleitung	1,068	0,020 %
Blut 1 mal durch die Leber geleitet .	1,071	0,021 »
» 2 mal » » » »	1,072	0,0272 »
» 3 mal » » » »	1,077	0,041 »

Auch hier findet sich weniger Harnstoff in der Leber am Ende des Versuchs. Die absolute Harnstoffmenge am Anfange des Versuchs betrug in der 513 Grm. schweren Leber 0,0923 Grm. Nach Abzug von 0,0239 Grm. Harnstoff, welche dem abgebundenen Lebertheile zukommen, waren in dem zu durchblutenden Lebertheile 0,0684 Grm. Am Ende des Versuchs waren in der 380 Grm. schweren Leber 0,0349 Grm. Harnstoff, mithin 0,0334 Grm. Harnstoff ausgespült worden.

Die Abnahme des Harnstoffs in Versuch III. bei dem Blute, das die Leber sechsmal durchströmte, rührt wohl davon her, dass mit dem Durchtritte von Wasser aus dem Blute auch der Harnstoff, der anfangs ausgespült war, durch mechanische Filtration in die Leber zurückging. Vielleicht ist auch daran zu denken, dass der Harnstoff sich bei dem längeren Verweilen in der erwärmten, eiweissreichen, alkalischen Lösung zersetzt haben mag.

Das Blut, das sechsmal in der Wärme durch die Leber geleitet ist, verhält sich überhaupt anders, als das dem Organismus frisch entzogen ist. Es scheint sich nämlich der Farbstoff zu zersetzen. Auch fault es beim Stehen sehr rasch. Verdünnt man 1 Cc. frisches Blut zu einem Volumen von 100 Cc. durch Zusatz von destillirtem Wasser und leitet Kohlenoxyd durch und verfährt man ebenso mit Blut, das sechsmal die Leber durchströmt hat, so haben die beiden Blutsorten verschiedene Farbe. Das Blut, das dem Thiere frisch entnommen ist, enthält vielmehr Blutfarbstoff, als das die Leber sechsmal durchströmte. Zu 25 Cc. des frischen verdünnten Blutes mussten 15 Cc. Wasser gesetzt werden, bis Farbengleichheit eintrat.

Mithin mussten wir wieder bekennen, dass auch auf diesem Wege sich nicht zeigen lässt, dass die Leber als die Bildungsstätte des Harnstoffs im Säugethierkörper zu betrachten ist.

Wie kommt es aber, dass Cyon eine so bedeutende Vermehrung an Harnstoff fand, als er die Leber durchblutete? Wir finden den Grund in der Methode seiner Harnstoffuntersuchung. Cyon giebt an, den Harnstoff im Wesentlichen nach der Liebig'schen Methode bestimmt zu haben. Das dürfte dahin zu verstehen sein: Cyon bereitete sich nach Entfernung der Eiweisskörper ein Alcoholextract, verjagte den Alcohol, löste den Rückstand in Wasser und titrirte mit der Liebig'schen Quecksilberlösung.

Dass dadurch der Harnstoff nicht allein gefällt wurde, dürfte sich von selbst verstehen. Es ist bekannt, dass man in jedem wässrigen Extracte eines thierischen Organes oder einer Flüssigkeit eine Reihe von Substanzen, die zum geringsten Theile bekannt sind, durch salpetersaures Quecksilberoxyd fällen kann. Weil dieses eben der Fall ist, so hat Picard diese Stoffe, oder doch zum grössten Theile wenigstens, mit Blei abgeschieden. Meissner und ich schieden diese Stoffe durch Quecksilbersalz in saurer Lösung, in welcher der Harnstoff nicht gefällt wird, ab. Wie der Harnstoff durch das Durchleiten von Blut aus der Leber ausgespült wird, so werden diese Stoffe eben auch ausgespült. Fällt man nun mit Quecksilber, so wird man mehr der Lösung bis zum Eintritt der Endreaction verbrauchen; sehr fehlen würde man aber, wollte man daraus auf reichliches Vorhandensein von Harnstoff schliessen.

Auch wir machten Versuche nach dieser Richtung hin und die gewonnenen Resultate bestätigen vollkommen das ebengesagte. Das verdünnte Blut wurde durch Kochen von den Eiweisskörpern befreit. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade eingeengt und mit Alcohol extrahirt. Der alcoholische Extract wurde auf dem Wasserbade verdunstet und der Rückstand in Wasser gelöst. Hierauf wurde die Lösung durch Zusatz von etwas Barytwasser alkalisch gemacht und nun mit salpetersaurem Quecksilberoxyd auf Harnstoff titrirt. Die Endreaction zeigte kohlensaures Natron in der gewöhnlichen Weise an. Es fanden sich:

Versuch I.

im Blute vor dem Durchleiten durch die Leber .	0,078%	Harnstoff
im Blute, das die Leber 2 mal durchströmte . .	0,088 »	»
im Blute, das die Leber 6 mal durchströmte . .	0,105 »	»

Versuch II.

Blut vor dem Durchleiten durch die Leber . .	0,044%	Harnstoff
Blut, das die Leber 1 mal durchströmte . . .	0,072 »	»
Blut, das die Leber 3 mal durchströmte . . .	0,145 »	»

Welche Aehnlichkeit mit den Cyon'schen Zahlen! Diese Zahlen entsprechen aber nicht dem wahren Harnstoffgehalte. Der wahre Harnstoffgehalt ist in

Versuch I.

Blut vor dem Durchleiten durch die Leber . .	0,015%	Harnstoff
Blut, das die Leber 2mal durchströmte . . .	0,022 »	»
Blut, das die Leber 6mal durchströmte . . .	0,015 »	»

Versuch II.

Blut vor dem Durchleiten durch die Leber . .	0,020%	Harnstoff
Blut, das die Leber 1mal durchfloss	0,021 »	»
Blut, das die Leber 3mal durchfloss	0,041 »	»

Cyon ist mithin in den nämlichen Fehler verfallen, wie 10 Jahre vorher Heynsius. Beide schlossen aus dem vermehrten Verbrauch von Quecksilber, welches sie zur Füllung ihrer Extracte nöthig hatten, sie hätten es mit Harnstoff zu thun, und behaupteten, die Leber bilde Harnstoff. Der eine, weil er aus dem Extracte eines 20 Stunden bei 40° C. gehaltenen Leberstückes mit salpetersauren Quecksilberoxyd einen voluminöseren Niederschlag als aus dem Extracte eines frischen Leberstückes erhielt, der andere, weil durch die Leber geleitetes Blut mehr durch salpetersaures Quecksilberoxyd fällbare Substanzen enthielt, als wie Blut, das frisch dem Organismus entzogen war.

Somit waren meine Bemühungen, die nicht wenig Zeit und Fleiss in Anspruch nahmen, vergebens um die Harnstoffbildung in der Leber zu zeigen. Diese Experimente mussten jedoch gemacht werden, wenn die Behauptung Meissner's, dass die Leber die hauptsächlichste Quelle des Harnstoffs im Säugethierkörper ist, in vollem Umfange bewahrheitet werden sollte, sie ergaben sich gewissermassen als Consequenzen aus obiger Behauptung.

Fragen wir nun nach dem Grunde dieser Anschauung Meissner's und ob seine Versuchsergebnisse derart waren, dass kein anderer Schluss aus denselben gezogen werden konnte, so werden wir finden, dass Meissner, verführt durch den absoluten Harnstoffgehalt der Leber, sich zu diesem Ausspruch hat hinreissen lassen. Den Beweis hierfür soll das nächste Kapitel liefern.

IV.

Der Fund Meissner's, dass die Leber Harnstoff als normalen Bestandtheil enthält.

Meissner [1]) hat die Lebern von vier Katzen und drei Hunden untersucht und jedesmal Harnstoff in ansehnlicher Menge erhalten, welcher immer als salpetersaurer Harnstoff isolirt wurde. Meissner bemerkt zu diesem Befunde, dass es sich dabei nicht um Spuren handelte, von denen man meinen könnte, dass sie aus einem gewissen Blutgehalte des Organs stammen möchten, sondern um Quantitäten welche für die Leber eines Hundes von mittlerer Grösse mehrere Centigrammes betrugen. Bei einer besonders günstig verlaufenen Untersuchung einer 474 Grm. wiegenden Leber eines grösseren Hundes, der anhaltend reichlich mit Fleisch ernährt worden war, wurden 0,19 salpetersaurer Harnstoff gewonnen, was 0,092—0,093 Grm. Harnstoff entspricht und bei der grossen Löslichkeit des Harnstoffs für eine nicht geringe Ansammlung zu erachten ist. In den andern vorhergehenden Fällen wurden zwar so bedeutende Mengen nicht gefunden; höchst wahrscheinlich aber wurde in diesen Fällen der Harnstoff auch nicht so vollständig gewonnen. Nicht nur die Leber fleischfressender Säugethiere, sondern auch die von Pflanzenfressern enthält Harnstoff.

Wohl findet man in dem Blute einen ansehnlichen Harnstoffgehalt. Bullard fand im Meissner'schen Laboratorium im Blute eines reichlich mit Fleisch gefütterten Hundes 0,035 % und in dem Blute zweier gleichfalls mit Fleisch ernährter Katzen 0,066 % Harnstoff. Nach Meissner ist nicht daran zu denken, dass jener bedeutende Harnstoffgehalt der Leber etwa nur auf den Harnstoffgehalt des in der Leber zurückgebliebenen Blutes zu beziehen wäre, denn erstens waren die Thiere durch Verbluten getödtet, folglich der Blutgehalt der Organe sehr klein, zweitens wurde in mehreren Versuchen die Leber mit Wasser ausgespritzt, bis dasselbe ungefärbt aus der Lebervene abfloss, und doch fand sich ein bedeutender Harnstoffgehalt der Leber; jener Hund, aus dessen Leber 0,092—0,093 Grm. Harnstoff gewonnen wurden, wog in runder Zahl

[1]) Meissner l. c. 237. 239. 240.

16 Kilogrammes; nimmt man für sein Blut den bei einem andern mit Fleisch gefütterten Hunde gefundenen relativ hohen Harnstoffgehalt von 0,035 % an, so war die in dem zu $^1/_{13}$ des Körpergewichts berechneten Blute im Momente des Todes enthaltene Harnstoffmenge 0,430 Grm., also nur das 4,7fache des Leberharnstoffs; es hätte also in jener Leber des verbluteten Thieres mehr als $^1/_5$ der ganzen Blutmenge enthalten sein müssen, wenn der gefundene Harnstoff auf den Harnstoffgehalt des Blutes sollte zurückgeführt werden. Da sich nun Harnstoff allein in der Leber in so grosser Menge findet, indem Lungen und Muskeln vergebens auf diesen Körper untersucht wurden, so kommt Meissner zu dem Schlusse, dass die Leber als die Hauptbildungsstätte des Harnstoffs zu betrachten ist.

Wir würden keinen Augenblick Anstand nehmen, Meissner beizupflichten, wenn die gefundene Harnstoffmenge 0,092—0,093 Grm. das procentische Verhältniss des Harnstoffgehaltes der Leber ausdrücken würde, allein es ist die gefundene Menge gleich dem Gesammtgewichte des Harnstoffs in der Leber. Die Leber wog 474 Grm. und enthielt 0,092—0,093 Grm. Harnstoff, d. i. 0,0196—0,020%. Vergleicht man diesen Procentgehalt der Leber an Harnstoff mit dem des Blutes eines Thieres, bei dem 0,035% gefunden wurde, wobei wir, mit Meissner, von dem Uebelstande absehen, den die Uebertragung eines Stoffwechselproduktes eines Thieres auf ein anderes mit sich bringt, so kehrt sich das Verhältniss um, und man muss gestehen, dass die Ansicht näher liegt, der Harnstoffgehalt der Leber stamme aus dem Blute, da das Blut beinahe noch einmal so viel Harnstoff enthält. Setzen wir aber statt der Zahl 0,035 % Harnstoff, die Bullard bei einem andern Thiere ermittelte, einen Procentgehalt den wir ermittelten, etwa den Gehalt der Lebervene in Versuch I. und II. 0,022 und 0,018, so kommt im Mittel ebenfalls 0,020 heraus. Mit andern Worten, in der Leber ist nicht mehr Harnstoff procentisch enthalten als in dem sie durchströmenden Blute.

Damit ist natürlich nicht gesagt, der Harnstoffgehalt der Leber rührt allein von dem in ihr enthaltenen Blute her, die Leber enthält gar keinen Harnstoff. Wäre dem so, so müsste die Leber in dem Meissner'schen Versuche nach unseren zu 0,020 angenommenen Harnstoffprocenten des Blutes 460 Grm. Blut enthalten haben. Die Leber hätte alsdann nur 14 grm. wiegen können. Würden wir die Zahl von Bullard 0,035 % Harnstoff der Blutberechnung zu Grunde legen, so bekämen wir 262, 8 Grm. Blut, und die Leber würde 211 Grm. wiegen. Dies kann aber nicht der Fall sein, da Meissner angiebt, dass er bei seinen Versuchen die Lebern im entbluteten

Zustande und nachdem er mit Wasser ausgewaschen, untersucht habe. Allerdings erwähnt er dies letztere in diesem Falle nicht ausdrücklich.

Es ist daher fast anzunehmen, dass er es nicht gethan hat; denn wenn man die Leber ausspült und zwar so lange, bis das Waschwasser ungefärbt ausfliesst, so bekommt man bei der Analyse nicht solche Harnstoffmengen, da ja der Harnstoff zu den leicht löslichsten Stoffen zu rechnen ist. Das Ausspülen mit Wasser ist vermuthlich der Grund, warum bis jetzt der Harnstoff in der Leber nicht gefunden werden konnte. Wir erinnern an die Untersuchungen Meissner's 2 Jahre vorher, bei denen er angiebt, die Leber vergebens auf Harnstoff untersucht zu haben. Ich sah deshalb bei meinen Versuchen von der Methode des Ausspritzens, bis das Waschwasser ungefärbt ausfloss, ab. Um aber Anhaltspunkte zu haben, wie gross die Blutmenge ist, die nach dem Verbluten zurückbleibt, so machte ich einige Bestimmungen der in der Leber zurückbleibenden Blutmenge, wenn man die Leber, ohne sie zu verletzen und zu drücken, aus dem Körper herausschneidet und das Blut abtropfen lässt. Die Blutbestimmung geschah, wie ich oben pag. 18 angegeben.

Anbei folgen die Versuche in einer Tabelle zusammengestellt.

Versuch	Gewicht der Leber	Gesammte Blutmenge	Blut in 100 Grm. Leber
I.	387	17,6	4,5
II.	315	11,2	3,5
III.	402	32,5	8,0
IV.	293	14,7	5,0

Als Mittel ergiebt sich aus diesen Versuchen, dass in 100 Grm. Leber 5,2 Grm. Blut enthalten sind. Dieser Blutgehalt ist wohl zu gering, als dass man sich versucht sehen möchte, den Harnstoffgehalt der Leber auf diese Quelle zurückzuführen. Wir können daher behaupten, dass diejenige Harnstoffmenge, welche wir nach Abzug weniger Milligramme, die der zurückgebliebenen Blutmenge zukommen, in der Leber finden, dem Lebergewebe als solchem zukommt. Zu gleicher Zeit ergiebt sich, dass durch das Nichtausspülen der Leber kein grosser Fehler gesetzt wird.

Folgende Tabelle enthält den Harnstoffgehalt von 8 Hundelebern.

Versuch	Gewicht der Leber	Absolute Harnstoffmenge	Harnstoffmenge in %
I.	460	0,110	0,023%
II.	363	0,080	0,022 »
III.	294	0,067	0,023 »
IV.	362	0,068	0,019 »
V.	394	0,082	0,021 »
VI.	430	0,0559	0,013 »
VII.	334	0,060	0,018 »
VIII.	298	0,059	0,020 »

Wir können somit die Angaben Meissner's, dass in der Leber Harnstoff vorkommt, nur bestätigen. Unsere Harnstoffmengen überragen sogar die M. Meissner'sche absolute Zahl, indem wir einmal 0,110 Grm. Harnstoff in der 460 Grm. wiegenden Leber fanden.

Sehen wir nun zu, wie sich unsere Versuchsergebnisse zu dem ursprünglich von uns gefassten Plane verhalten, nämlich zu prüfen, ob die Leber als die hauptsächlichste Bildungsstätte des Harnstoffs zu betrachten ist, so müssen wir bekennen, dass das Ergebniss sämmtlicher Versuche in diesem Sinne negativ ausgefallen ist.

Wir fanden, um es kurz zusammenzufassen:

1) Die Leber enthält Harnstoff, aber procentisch nicht mehr als das Blut, das im Körper rinnt.

2) Das Blut, welches aus der Leber kommt, enthält nicht mehr Harnstoff als das Blut, welches dieselbe noch zu durchströmen hat.

3) Der ausgeschnittenen Leber kommt in keiner Weise das Vermögen zu, Harnstoff zu bilden, denn es nimmt weder der Harnstoffgehalt der ausgeschnittenen Leber zu, wenn man dieselbe sich selbst überlässt, noch lässt sich zeigen, dass in der künstlich durchbluteten Leber eine Neubildung von Harnstoff stattfindet.

V.

Die Versuche, welche die Umwandlung von Kreatin in Harnstoff erweisen sollten.

Von den vielen Untersuchungen, die über den Ursprung des Harnstoffs angestellt worden sind, wollen wir hier nur die besprechen, welche in der Absicht unternommen worden sind, zu erweisen, dass der Harnstoff im Harn der Säugethiere aus dem Kreatin des Muskels stamme, und dass die Niere bei dieser Umwandlung thätig sei.

Die darauf bezüglichen Versuche geschahen nach drei Richtungen hin.

1) Man brachte durch Fütterung oder Injektion in die Vene Kreatin in den Thierkörper ein und forschte nach, ob dasselbe als Kreatin, Kreatinin oder als Harnstoff im Harn ausgeschieden wird [1]).

2) Da man die Nieren im Verdacht hatte, dass sie bei der Bereitung des Harnstoffs eine chemische Rolle spielen, so unterband man dieselben oder schnitt sie aus und machte dann quantitative Bestimmungen der im Organismus vorhandenen Kreatin- und Harnstoffmengen [2]).

3) Man suchte Kreatin ausserhalb des Organismus durch Digestion mit wässrigem Nierenextract oder Nierensubstanz in Harnstoff überzuführen [3]).

Versuche über Einverleibung von Kreatin in den Organismus, sei es durch Injektion in eine Vene, sei es durch Beimengung zum Futter, habe ich nicht gemacht. Es wäre dies höchst überflüssig ge-

---

[1]) Voit, Ueber das Verhalten des Kreatins, Kreatinins und Harnstoffs im Thierkörper. Zeitschrift für Biologie. Bd. IV, pag. 77. — Meissner, Ueber die Ausscheidung von Kreatin, Kreatinin und einigen andern stickstoffhaltigen Umsatzprodukten bei Säugethieren. Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. XXXI, pag. 283.

[2]) Oppler, Virchow's Archiv. Bd. XXI, pag. 260. — Zalesky, Uraemischer Process. Tübingen 1865. — Meissner, Versuche die Uraemie betreffend. Zeitschrift für rationelle Medicin. Bd. 26, pag. 225. — Voit, Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper. Zeitschrift für Biologie. Bd. IV, pag. 116. — Gréhant, Recherches physiolog. sur l'excretion de l'urée par les reins. Annal. d. sciences naturell. Cinquième série. Tom. XII, pag. 338.

[3]) M. Ssubotin, Beitrag zur Lehre von der Harnsekretion. Zeitschrift für ration. Medicin. Bd. XXVIII, pag. 114.

wesen, da durch die Versuche von Voit und Meissner alle Verhältnisse, die nur immer hier in Betracht kommen möchten, festgestellt sind. Beide Forscher kamen zu dem übereinstimmenden Resultate, dass das Kreatin als solches oder als Kreatinin im Harne erscheine und nicht in andere Produkte, namentlich nicht in Harnstoff übergehe.

Nicht so übereinstimmend sind die Angaben über die Folgen der Nierenexstirpation und der Ureterenunterbindung. Hier gehen die Ansichten der Forscher sehr aus einander. Während Hoppe-Seyler's Schüler Oppler und Zalesky behaupten, nach Nierenexstirpation finde sich weniger Harnstoff im Organismus als nach Unterbindung der Ureteren und nach letzterem sogar als bei secernirenden Nieren, finden dagegen Voit und Meissner, ebenso Gréhant denselben in allen von ihnen untersuchten Organen in reichlicher Menge. Dieselben fanden ihn in den Muskeln, dem Blute, der Leber u. s. w.

Ueber die Quantität des in diesen Organen gefundenen Harnstoffs nach Nierenexstirpation besitzen wir Angaben von Voit und Gréhant. Gréhant's messende Bestimmungen beziehen sich jedoch allein auf das Blut. Voit's Angaben erstrecken sich nur auf den Harnstoffgehalt des Bluts und der Muskeln. Meissner wollte nur zeigen, dass sich nach Nierenexstirpation oder Ureterenunterbindung mit Leichtigkeit Harnstoff in allen Organen nachweisen lässt. In der Leichtigkeit der Darstellung ist der Nachweis für das Vorhandensein grösserer Mengen schon geführt.

Um den Unterschied in den Resultaten von Zalesky, Voit und Gréhant über den Verbleib des Harnstoffs nach Nierenexstirpation recht deutlich zu machen, führe ich ihre Angaben nach einander auf. Der Harnstoff wurde bei Hunden, denen die Nieren ausgeschnitten waren, procentisch also vertheilt gefunden.

Autor	Blut	Muskel
Zalesky	0,00177 0,00169	0,0012
	0,00102	0,0028
	0,00195	0,0020
Voit	0,245	0,626
	0,091	0,132
	0,353	—
Gréhant	0,206	—
	0,276	—
	0,167	—

Diesen Angaben fügen wir 2 Versuche von Hunden bei, denen die Nieren ebenfalls exstirpirt waren. Um den Einfluss der Operation und damit die Aufspeicherung des Harnstoffs recht deutlich zu machen, wurde den Hunden, die 2 Tage gehungert hatten, zunächst Blut aus einer Vene entzogen zur Bestimmung des Harnstoffs.

Hierauf wurden dieselben narkotisirt und die Nieren exstirpirt. Als die Thiere geendet, wurden die Organe auf Harnstoff untersucht. Da ich mich durch einen Vorversuch überzeugt hatte, dass Nierenexstirpation die Harnstoffmenge im Blute sehr vermehrt, so sah ich von jeder Kreatinbestimmung ab.

I. Versuch.

Tod nach 20 Stunden.

Blut vor der Operation	0,014 %	Harnstoff
Blut aus dem reehten Herzen nach 20 Stunden	0,100 »	»
Leber	0,124 »	»
Milz	0,140 »	»

II. Versuch.

Gewicht des Thieres 12000 Grm. Tod nach 40 Stunden.

Blut aus der Jugularis vor der Operation . .	0,027 %	Harnstoff
Blut aus der Jugul. 24 Stunden nach d. Operation	0,040 »	»
Blut aus dem rechten Herzen nach 40 Stunden	0,133 »	»
Muskeln	0,234 »	»
Leber	0,420 »	»
Milz	0,460 »	»
Lunge	0,186 »	»
Gehirn	0,0529 »	»
Herzmuskel . . .	0,087 »	»
Augenflüssigkeit .	0,275 »	»

Im Mageninhalt fanden sich 0,057 Grm. Harnstoff.

Man sieht sofort, dass das Ergebniss dieser beiden Versuche vollständig mit den Angaben Voit's und Meissner's, sowie Gréhant's, was das Blut betrifft, übereinstimmen. Gréhant hatte seine Thiere vor dem Versuche ebenfalls hungern lassen und fand:

I. Versuch.

Blut vor der Nephrotomie	0,026 %	Harnstoff
3 Stunden nach der Operation	0,045 »	»
27 Stunden später	0,206 »	»

II. Versuch.

Blut vor der Nephrotomie		
3 Stunden 40 Minuten nach der Operation	0,0932 %	Harnstoff
21 Stunden 20 Minuten nach der Operation	0,2518 »	»
27 Stunden später	0,276 »	»

III. Versuch.

Hund befindet sich in der Verdauung.

Blut vor der Operation	0,074 %	Harnstoff
4 Stunden 45 Minuten später	1,106 »	»
21 Stunden hernach	0,167 »	»

Es ergiebt sich somit aus den Versuchen Voit's, Meissner's, Gréhant's wie denen von mir, dass nach Nierenexstirpation eine bedeutende Anhäufung von Harnstoff in allen Organen und Flüssigkeiten des Thierkörpers stattfindet.

Voit und Gréhant aber gehen weiter und sagen, die aufgespeicherte Harnstoffmenge ist beinahe oder eben so gross als die Menge von Harnstoff, welche sonst, wenn die Nieren funktionirt hätten, im Harn ausgeschieden worden wäre. Mit dieser Schlussfolgerung wollen die beiden Forscher, wie es scheint, einer Forderung Kühne's [1]) nachkommen, der verlangt, dass, wenn bewiesen werden soll, dass die Niere an der Harnstoffbildung unbetheiligt sei, man zeigen müsse, dass im Thierleib sich wenigstens annähernd das Quantum Harnstoff aufspeichere, welches das Thier im äussersten Hungerzustande nach producirt hätte. Sehen wir zu, ob sich dieses aus den Versuchen der beiden Forscher wirklich folgern lässt.

Vor allem ist zu bedenken, dass die Nierenexstirpation ein sehr tief eingehender Eingriff ist, und man ist nicht berechtigt, sofort eine derartige Berechnung anzustellen. Auf jeden Fall muss man zunächst untersuchen, ob nicht durch das Fieber, das die Thiere nach solchen traumatischen Eingriffen immer bekommen — und die hohe Temperatur lehrt dies — Verhältnisse gesetzt werden, welche eine vermehrte Harnstoffbildung hervorrufen, so dass die Ansammlung von Harnstoff nach Nierenexstirpation nicht allein davon herrührte, dass derselbe nicht ausgeschieden wurde, sondern auch davon, dass mehr dessen producirt wurde. Dieser Gedanke findet darin eine Stütze, dass in manchen Fällen die Menge des aufgespeicherten Harnstoffs ganz kolossal ist. Nehmen wir z. B. den Versuch Voit's Nr. I nach Nierenexstirpation [2]). Das Versuchsthier wog 10,120 Grm. Im Muskel fanden sich 0,626% Harnstoff. Das Gewicht der Muskeln war 4534 Grm. Es fanden sich demnach in den Muskeln des nephrotomirten Thieres 30 Stunden nach der Operation 28,382 Grm. Harnstoff. Im Blute fanden sich 0,245% Harnstoff. Nehmen wir die Blutmenge zu $^1/_{13}$ des Körpergewichts an, so ergeben sich 777 Grm.

[1]) Kühne, Lehrbuch der physiolog. Chemie, pag. 483.

[2]) Voit, loc. cit. pag. 130.

Blut, welche 1,903 Grm. Harnstoff enthalten. Dabei erbrach das Thier dreimal; das Erbrochene reagirte sauer und in demselben konnten noch 1,231 Grm. Harnstoff gefunden werden. Das sind zusammen 31,516 Grm. Harnstoff. In den Bereich der Rechnung ist der Harnstoffgehalt der übrigen Organe, wie der Leber, der Milz, namentlich der Haut, welche von Voit in einem Falle nach Ureterenunterbindung sehr harnstoffreich gefunden wurde, nicht gezogen, und in ihnen finden wir, wie die oben angeführten Versuche zeigen, ebenfalls sehr viel Harnstoff abgelagert. Hätte Voit diesen Versuch bei seiner Berechnung berücksichtigt, so wäre er zu einem andern Resultate gekommen. Er hätte sich dahin äussern müssen, die Menge des angehäuften Harnstoffs im Körper nach Unterdrückung seiner Ausscheidung durch die Nieren schwanke innerhalb der weitesten Grenzen, oder über die Menge des angehäuften Harnstoffs nach Nierenexstirpation lasse sich nichts allgemein Gültiges sagen. So aber legt er seiner Berechnung einen Versuch nach Ureterenunterbindung zu Grunde, bei dem im Körper 5,3105 Grm. Harnstoff aufgespeichert gefunden wurde. Der Hund wog 2490 Grm. Ein Hund von diesem Gewichte scheidet in 24 Stunden etwa 2,5 Grm. Harnstoff beim Hungern aus; in 56 Stunden, so lange lebte das Thier noch nach der Operation, mithin 5,8 Grm. Diese Analyse[1]), sagt Voit, soll nur zeigen, dass man im Stande ist, annähernd so viel Harnstoff aus den Organen zu gewinnen, als der Körper sonst im Harne entfernt hätte, dass es sich also hier nur um eine einfache Aufspeicherung von Harnstoff handelt; man wird natürlich immer etwas zu wenig erhalten müssen, da in dem Darminhalt etwas Harnstoff zersetzt wird.

Gréhant schliesst aus seinen Versuchen, dass die Harnstoffmenge, welche sich nach Nierenexstirpation im Blute findet, fast ebenso gross ist, als das unverletzte Thier im Hungerzustande durch die Nieren ausgeschieden hätte. Er übersieht dabei, dass nach Nierenexstirpation im Blute nicht allein sich Harnstoff in reichlicher Menge findet, sondern in allen Organen des Körpers. Gréhant berechnet die Blutmenge nach der Valentin'schen Zahl $^1/_5$ des Körpergewichts, welche Zahl offenbar zu gross ist.

Der Gedanke, dass nach Nierenexstirpation nicht allein Aufspeicherung, sondern auch Mehrproduction von Harnstoff stattfindet, wird ferner durch Harnuntersuchungen gestützt, welche bei Fieber oder nach traumatischen Eingriffen eine vermehrte Harnstoffproduktion ergaben.

---

[1]) Voit, loc. cit. pag. 133.

Traube und Jochmann [1]) fanden nämlich bei einem mit Quartanfieber behafteten Individuum, dass während des Frost- und Hitzestadiums des Wechselfiebers eine grössere Menge von Harnstoff ausgeschieden wurde, als in der apyretischen Zeit. Ferner beobachtete Traube [2]) bei einer grossen Anzahl von fieberhaften Krankheiten bei Beginn derselben und bei kurzer Dauer eine den ganzen Verlauf begleitende vermehrte Harnstoffproduction. Nach operativen Eingriffen bemerkte W. Müller [3]) eine Vermehrung des ausgeschiedenen Harnstoffs, die je nach dem Zustande des Kranken und des operativen Eingriffs verschieden lange Zeit dauerte.

Um nun zu studiren, welchen Einfluss das Fieber auf die Ansammlung von Harnstoff im Blute und den Geweben ausübt, erzeugten wir bei Thieren, welche 2 Tage vorher gehungert hatten, durch subcutane Injektion von Eiter Fieber. Als das Thermometer über 40° C. war, wurden die Thiere durch Verbluten getödtet. Tags vorher war den Thieren eine bestimmte Menge Blut zur Harnstoffanalyse entzogen worden. Wir lassen die beiden Versuche folgen.

I. Versuch.

Blut vor der Injektion von Eiter	0,0135%	Harnstoff
18 Stunden später	0,028 »	»
Leber . .	0,020 »	»
Milz . . .	0,025 »	»
Nieren . .	0,007 »	»
Gehirn . .	0,010 »	»

II. Versuch.

Blut vor der Injektion von Eiter	0,015 %	Harnstoff
23 Stunden später	0,020 »	»
Leber . .	0,035 »	»
Lunge . .	0,012 »	»
Milz . . .	0,0235 »	»

Aus diesen beiden Versuchen folgt, dass die durch das Fieber vermehrte Harnstoffproduktion sich nur durch vermehrten Gehalt des Blutes an Harnstoff zu erkennen giebt; eine Anhäufung von Harn-

[1]) Traube und Jochmann, Zur Theorie des Fiebers. Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathologie und Physiologie. II. Bd., pag. 289.

[2]) Traube, Ueber fieberhafte Gesichtsröthe und vermehrte Harnstoffproduktion in fieberhaften Krankheiten. Gesammelte Beiträge. Bd. II, pag. 682.

[3]) W. Müller, Ueber Harnstoffabsonderung und Gewichtsverlust nach operativen Eingriffen. Wissenschaftliche Mittheilungen der physikalisch-medicinischen Societät zu Erlangen. 1858. Heft I, pag. 116.

stoff in den Organen ist nicht zu bemerken. Die Muskeln wurden vergebens auf Harnstoff untersucht.

Da das Fieber die Harnstoffproduktion vermehrt und sich dieses durch einen grösseren Gehalt des Blutes an demselben zu erkennen giebt, so scheint es nicht gestattet, ohne weiteres zu sagen, die Menge von Harnstoff, welche im Thierkörper nach Nierenexstirpation oder Ureterenunterbindung gefunden wird, rührt davon her, dass der gebildete Harnstoff nicht ausgeschieden werden konnte, und deshalb sich aufspeicherte. Es besteht vielmehr die Wirkung der Nierenexstirpation in Bezug auf den Harnstoff darin, dass einmal durch das Fieber die Harnstoffproduction gesteigert wird, und dass der gebildete Harnstoff am Ausscheiden gehindert ist.

Die Wirkung des Fiebers und die dadurch bedingte vermehrte Harnstoffbildung braucht sich aber nicht wie in dem Voit'schen Falle nachNierenexstirpation dadurch zu erkennen zu geben, dass im ganzen Körper mehr Harnstoff zu finden ist, als sonst wohl ein unverletztes, einfach der Inanition unterworfenes Thier ausscheiden würde. Wir wissen durch die Versuche von Bernard und Barreswil, dass durch den Darm und den Magen bedeutende Mengen von Harnstoff entleert werden können. Voit fand im Erbrochenen eines nephrotomirten Hundes 1,231 Grm. Harnstoff, gewiss eine bedeutende Menge.

Wir halten daher dafür, dass es rein zufällig ist, wenn die in dem Thierkörper aufgespeicherte gesammte Harnstoffmenge ähnlich derjenigen Menge gefunden wird, welche ein Thier ausscheiden würde, das der Inanition bei funetionirenden Nieren unterworfen worden wäre. Es steht ja ein nicht zu controlirender Abscheidungsweg durch den Darm und den Magen offen.

Dieses Moment, die vermehrte Harnstoffbildung in Folge des traumatischen Eingriffes der Nierenexstirpation kam deswegen bis jetzt wohl nicht in Betracht und brauchte nicht in Betracht zu kommen, weil es sich bei diesen Experimenten hauptsächlich darum handelte, Harnstoff in den Geweben und Organen eines Körpers nachzuweisen, der keine Nieren mehr besitzt, mit andern Worten, es galt nur den Beweis zu führen, dass der Thierkörper die Nieren nicht braucht um Harnstoff zu bilden. Zur Beurtheilung aber des Stoffwechsels nach Nierenexstirpation halten wir dieses Faktum für nicht unwichtig. Sehr interessant ist die beobachtete Vermehrung des Harnstoffs im Blute des fiebernden Thieres. Bei der Deutung dieses Befundes dürften die Versuche von Naunyn [1]) nicht unwichtig

[1]) Naunyn, Beiträge zur Fieberlehre. Reichert's Archiv, Jahrg. 1870, pag. 176.

sein, welcher fand, dass Thiere, denen man durch Injection von putriden Stoffen Fieber erzeugt hatte, anfänglich durch die Nieren wenig Wasser abgeben. Der fortwährend gebildete Harnstoff würde sich, da er nicht ausgeschieden wird, im Blute ansammeln. Das Nämliche beobachtet man in pathologischen Fällen, bei denen die Urinsekretion mangelhaft ist. Ich fand im Blute einer Eklamptischen 0,055% Harnstoff[1]). Der eiweissreiche Urin musste durch den Katheter entleert werden und seine Menge war äusserst gering.

Wir haben schliesslich die dritte Methode zu betrachten, die angewandt wurde, um den Uebergang von Kreatin in Harnstoff zu erweisen, nämlich Digestion von Kreatin bei 40° C. während 2 Stunden mit wässrigem Nierenextract oder mit zerkleinerten in Wasser vertheilten Nierenstückchen. Diese Methode wurde von Ssubotin[2]) geübt und dabei gefunden, dass das wässrige Extract bei der Temperatur des Körpers einen Theil Kreatin in Harnstoff umwandelt, und dass dem Nierenparenchym diese Fähigkeit in höherem Grade zukommt.

Ich habe 2 dieser Versuche, nämlich Nr. 1 und 2 ganz genau, bis in's kleinste Detail gehend, wiederholt. Ich verfuhr gerade so, wie Ssubotin angiebt. Ich zerkleinerte 2 Nieren eines grossen Hundes, zerrieb dieselben mit Sand und extrahirte mit destillirtem Wasser = 670 Cc. Nach Coagulation des Eiweisses filtrirte ich, bestimmte die Anzahl der Cubikcentimeter des Extractes und setzte auf's neue Wasser zu, bis das Volumen des sauer reagirenden Extractes = 670 Cc. war. 300 Cc. dieses Extractes untersuchte ich auf Harnstoff und fand denselben nach der von mir geübten Methode = 0,020%. Ssubotin fand in seinem Falle 0,030 Grm. salpetersauren Harnstoff. Die übrigen 370 Cc. wurden nach Zusatz einer Lösung von 0,390 Kreatin in destillirtem Wasser 2 Stunden im Brütofen digerirt. Aus diesen erhielt Ssubotin ,0105 Grm. salpetersauren Harnstoff. Ich habe in dem mit Kreatin versetzten Extract viel weniger Harnstoff erhalten als im ersten, da die Darstellung durch den grossen Gehalt von Kreatin, von dem ein Theil in Kreatinin übergegangen war, sehr erschwert wurde.

Den zweiten Versuch, in welchem 0,447 Grm. Kreatin mit 205 Cc. eines Nierencxtractes 2 Stunden bei 38 — 40° C. digerirt wurden, machte ich ebenfalls nach. Ssubotin erhielt 0,063 Grm.

[1]) Spiegelberg, Ein Beitrag zur Lehre von der Eklampsie. Zeitschrift für Gynaekologie. Bd. II, pag. 5.

[2]) Ssubotin, Beitrag zur Lehre von der Harnsekretion. Zeitschrift für ration. Medicin. Bd. XXVIII, pag. 118.

salpetersauren Harnstoff. Ich konnte keine Vermehrung beobachten. Den dritten Versuch, in welchem 0,506 Grm. Kreatin mit 302 Cc. Nierenextract digerirt und 0,133 Grm. salpetersaurer Harnstoff gefunden wurde, habe ich nicht gemacht, ebenso wenig habe ich die beiden anderen Versuche wiederholt, in welchen 0,521 Grm. und 0,607 Grm. Kreatin mit Nierenstückchen digerirt wurden. In dem einen Versuche wurde 0,240 Grm. salpetersaurer Harnstoff erhalten, in dem andern 0,307 Grm.

Es wird mir Jedermann gerne glauben, dass ich an der Wiederholung der beiden ersten Versuche genug hatte. Voit [1]) hat diese Versuche ebenfalls nachgemacht und sich von der Richtigkeit der Ssubotin'schen Angaben in keiner Weise überzeugen können.

Was ist denn in den Ssubotin'schen Versuchen aus dem nicht in Harnstoff umgewandelten Kreatin geworden? oder richtiger müssen wir fragen, warum lässt die übrige Menge Kreatin Herr Ssubotin sich nicht auch in Harnstoff umwandeln? Wir wissen es nicht, wir können nur sagen, mit dem nämlichen Rechte, mit dem Herr Ssubotin einen Theil Kreatin sich in Harnstoff umwandeln lässt, mit dem nämlichen Rechte hätte er auch die ganze Kreatinmenge sich in Harnstoff umwandeln lassen können.

Schliesslich führen wir noch eine Beobachtung Ludwig's und Hermann's [2]) an, die mit den Versuchen Voit's, Meissner's und den meinen in gutem Einklange steht. Diese Forscher beobachten nämlich, dass in dem nach Unterbindung des Ureters aufgestauten Harne der Procentgehalt an Harnstoff abnimmt, an Kreatin aber zunimmt.

Aus dem bisher Mitgetheilten dürfte als sicher hervorgehen, wie sehr Voit Recht hat, wenn er sagt, dass es wohl nie eine grundlosere Annahme gegeben habe als die von der Fähigkeit der Nieren, aus dem Kreatin Harnstoff zu erzeugen. Zu dem nämlichen Resultate kommt auch Meissner [3]).

Nun tritt an uns die Frage heran, wenn der Harnstoff sich nicht in der Leber, sich nicht in der Niere bildet, wo bildet er sich? oder was lässt sich von seinem Ursprunge sagen?

Davon wollen wir im nächsten Kapitel handeln.

---

[1]) Voit, loc. cit. pag. 125.

[2]) Max Hermann, Ueber den Einfluss des Blutdruckes auf die Secretion des Harns. Wiener Sitzungsberichte, Bd. XLV, pag. 342.

[3]) Meissner, loc. cit. pag. 257.

VI.

Ueber den Ursprung des Harnstoffs im Thierkörper.

Wenn man sich von dem Ursprunge irgend eines Stoffes im Thierkörper Kunde verschaffen will, so ist der zunächst zu betretende Weg wohl der, sein Vorkommen und seine Menge in den thierischen Säften und Organen zu erforschen. Dem stimmt MEISSNER [1]) vollständig bei und bezeichnet dies als die in erster Linie in Betracht kommende Grundlage, an die man sich bei der Beurtheilung über den Ursprung eines Stoffes zu halten hat. Merkwürdigerweise aber hält sich MEISSNER nicht daran.

Soll der Ursprung des Harnstoffs ergründet werden, so sind möglichst viele Organe, sowie das Blut aus verschiedenen Gefässprovinzen ein und desselben Thieres auf Harnstoff quantitativ zu untersuchen. Es genügt nicht die Relation des Harnstoffgehaltes zwischen 2 und 3 Organen; ganz unstatthaft dürfte es sein, den Harnstoffgehalt von Blut und Geweben verschiedener Thiere mit einander zu vergleichen. Dieses Verfahren muss zu irrigen Resultaten führen, da wir es hier mit einem sehr leicht löslichen Körper zu thun haben, von dem wir wissen, wie abhängig seine Menge von der Nahrung und von der Zeit, die seit der Nahrungsaufnahme verstrichen ist.

Wir entwarfen deshalb gewissermassen eine Topographie über das Vorkommen des Harnstoffs in quantitativer Beziehung im ganzen Thierkörper, in ähnlicher Weise, wie wir dies bei den nephrotomirten Thiere thaten, um die Menge des in den Organen abgelagerten Harnstoffs kennen zu lernen. Wir zogen in den Bereich unserer Untersuchung Blut aus dem arteriellen und dem venösen System, ferner die Leber, die Milz, die Nieren, die Lungen, das Gehirn, die Augenflüssigkeit mit Glaskörper und Linse, die Muskeln, den Herzmuskel gesondert.

Nachstehende Tabelle enthält die gefundenen Werthe in Procenten.

---

[1]) MEISSNER, loc. cit. pag. 243.

Versuchs-Nummer	I	II	III	IV	V
Bemerkungen	Fleisch-fütterung	Fleisch-fütterung	Fleisch-fütterung	Gewöhnliches Futter	Hunger
	%	%	%	%	%
Carotis	—	—	0,024	—	0,013
Cava inferior . . .	0,0217	0,028	0,024	—	0,016
Lebervene	0,022	0,018 [1]	0,020	—	0,015
Herzblut	—	0,034	0,030	0,023	—
Leber	0,023	0,022	0,023	0,019	0,021
Milz	0,037	—	0,031	0,031	0,035
Niere	0,021	—	0,022	0,027	0,037
Lunge	Spur	0,016	0,009	0,006	0,026 sehr blutreich
Gehirn	—	0,008	0,006	0,009	0,007
Augenflüssigkeit mit Linse u. Glaskörper	0,007	—	—	—	—

In allen diesen Organen ist schon Harnstoff gefunden worden, wenn nicht unter normalen Verhältnissen, so doch in pathologischen Fällen. Nie aber ist ein normales Thier in dieser Richtung in seinen hauptsächlichsten Organen auf Harnstoff untersucht worden. Gehen wir nun die einzelnen Gewebe durch und vergleichen wir unsere Zahlen mit denen anderer Forscher, indem wir nur die Werthe berücksichtigen, die beim Hunde erhalten wurden.

Im Hundeblut fanden:

1856.	Picard	0,036—0,04 %	Harnstoff	
	Wurtz	0,009	»	»
	Poiseuille und Gobley	0,02	»	»
	Hammond	0,014	»	»
	»	0,019	»	»
	»	0,026	»	»
1865.	Zalesky	0,00387	»	»
	»	0,00503	»	»
	»	0,00298	»	»
1868.	Bullard	0,035	»	»
1869.	Gréhant	0,026	»	»
	»	0,063	»	»
	»	0,074	»	»
	»	0,088	»	»
1870.	Cyon	0,08	»	»
	»	0,09	»	»

[1] Die grosse Differenz des Harnstoffgehaltes der Lebervene gegenüber dem des Herzblutes deutet auf einen Fehler in der Analyse.

Betrachten wir diese Zahlen, so ist zu bemerken, dass uns jeder Forscher von Hammond ab im Durchschnitte mit einigen Milligrammes Harnstoff mehr beschenkt, als sein Vorgänger. Auffallend ist die Zahl 0,026%, welche von Hammond, Gréhant und mir ermittelt wurde, so dass dieselbe wohl als der normale Harnstoffgehalt des Hundeblutes zu betrachten ist.

Den Gehalt der Leber an Harnstoff haben wir oben ausführlich besprochen. Hier wollen wir nur bemerken, dass Harnstoff von Neukomm [1]) in der Leber eines an Tuberculose gestorbenen Mädchens gefunden wurde. Der einzige Fund von Harnstoff in der Leber vor Meissner.

Das Vorkommen des Harnstoffs in der Milz wird auch von Zalesky [2]) angegeben [3]).

Wir glaubten, der Gehalt der Lungen an Harnstoff wäre neu. Später aber fanden wir, dass Harnstoff als normaler Bestandtheil der Lungen von J. Ranke [4]) angegeben wird. Auf welche Untersuchung sich diese Angabe stützt, konnten wir nicht ermitteln.

Im Gehirn fanden wir ebenfalls Harnstoff. Auch Staedeler [5]) fand im Gehirn des Hundes Harnstoff. In pathologischen Fällen fand ihn Neukomm [6]) abgesehen von Fällen Brigth'scher Krankheit in einem Falle von Syphilis. Im Glaskörper fand Gréhant 0,5% Harnstoff. Die nämliche Menge fand Picard. Schwarzenbach [7]) dagegen konnte im Glaskörper durchaus keinen Harnstoff finden. Wir fanden nur eine ganz geringe Menge. Die Darstellung gelang nur einmal.

In der Lymphe fand Wurtz 0,016%
im Chylus 0,018 »
Gréhant fand ebensoviel als im Blute.
Im Speichel fand Béchamp 0,030%
Gréhant 0,035 »

---

[1]) Gorup-Besanez, Physiologische Chemie. 1862, pag. 650.

[2]) Zalesky, Urämischer Prozess, pag. 66.

[3]) Der Harnstoffgehalt der Milz erreicht in allen unsern Versuchen die höchsten Zahlen. Der Ueberschuss gegenüber dem Procentgehalt des Blutes ist bedeutender als dass er innerhalb der Fehlergrenzen liegend betrachtet werden könnte und fordert zu Versuchen nach dieser Richtung auf, die wir anzustellen nicht verfehlen werden.

[4]) J. Ranke, Grundzüge der Physiologie des Menschen. Leipzig 1868, pag. 60.

[5]) Staedeler, Kleinere Mittheilungen. Journal für praktische Chemie. 1857. Bd. 72, pag. 257.

[6]) Gorup-Besanez, Physiologische Chemie, pag. 626.

[7]) Würzburger medicinische Zeitschrift, I, pag. 373.

In der Galle fand Gréhant 0,030%, ich fand in 88 Grm. Galle von 6 Hunden stammend 0,020%. Damit stimmen die Angaben von O. Popp[1]) überein, welcher Harnstoff in der Galle von Ochsen fand und denselben als normaler Bestandtheil der Galle betrachtet wissen will.

Die Muskeln wurden in allen Fällen vergeblich auf Harnstoff untersucht. Ich verarbeitete immer über 500 Grm. und fand nie Harnstoff. Fast alle Forscher haben bis jetzt die Muskeln auf Harnstoff umsonst untersucht. Ueber das Vorkommen desselben im Muskel sind in der Literatur nur die Angaben von zwei Autoren bekannt. Die eine Angabe rührt von Zalesky[2]) her, welcher im Muskel von Hunden 0,00104% — 0,00214% — 0,00205% fand, die andere ist von Voit[3]) selbst, welcher die Muskeln eines Hingerichteten untersuchte und denselben zu 0,009% bestimmte.

In Bezug auf die gefundenen Mengen ist der Vergleich des Harnstoffgehaltes der Gewebe sehr lehrreich, namentlich des Blutes bei verschiedenem Futter. In den ersten drei Versuchen waren die Thiere reichlich mit Fleisch gefüttert worden und schieden die zehnfache Harnstoffmenge aus. In Versuch IV hatte das Thier gewöhnliches Futter erhalten, etwas Fleisch, Kartoffeln, Brod, Milch u. s. w. Dennoch fand sich nicht viel weniger Harnstoff im Blute und den Geweben, als bei den Thieren, deren Harnstoffproduktion auf das Höchste gesteigert war. Es scheint im normalen Zustande durchaus keine Anhäufung von Harnstoff im Thierkörper stattzufinden, sondern der Harnstoff wird, sobald er entsteht, sofort weiter geschafft und aus dem Körper entfernt. Damit stimmt auch die Ansicht Voit's[4]) überein, welcher gleichfalls betont, dass der entstandene in Wasser so ausserordentlich leicht lösliche Stoff durch die Nieren in kürzester Zeit entfernt wird.

Es war daher unnöthig, dass wir die Thiere durch Fleischfütterung *ad maximum* der Harnstoffproduction brachten. Bei derartigen Versuchen genügt gewöhnliches reichliches Futter. Beim Hunger dagegen findet sich ein geringerer Harnstoffgehalt in dem Blute. Ein solches Thier befindet sich aber nicht im normalen Zustande.

[1]) O. Popp, Harnstoff als normaler und constanter Bestandtheil der Galle. Liebig, Annal. CLVI, pag. 88.

[2]) Zalesky, Urämischer Process. Tabelle.

[3]) Mittheilungen aus der Pfeufer'schen Klinik, Epidemische Cholera von Buhl. Zeitschrift für rationelle Medicin. Neue Folge. Bd VI, 1855, pag. 97.

[4]) Voit, Zeitschrift für Biologie, Bd. IV, pag. 137.

Sehen wir nun zu, was sich aus unsere Zahlen für den Ursprung des Harnstoffs ergiebt.

Aus der Vergleichung der ermittelten Werthe ergiebt sich unmittelbar, dass der Harnstoffgehalt des Blutes, der Leber, der Milz fast nur innerhalb der Fehlergrenzen schwankend angetroffen wird. Dies kann entweder davon herrühren, dass der Harnstoff selbst an der Stelle, wo er gefunden wurde, entstand, oder davon, dass er dahin durch das Blut oder irgend eine Flüssigkeit gebracht und daselbst dem Procentgehalt der Ursprungsflüssigkeit entsprechend abgelagert wurde. Letzteres ist sicher z. B. der Fall bei der Augenflüssigkeit, der Linse und dem Glaskörper. Kein Anhaltspunkt ist jedoch gegeben, seine Ursprungsstätte in einem einzelnen Organe vorzugsweise zu suchen.

Wir wissen, dass die verschiedenen Organe des Körpers einen verschiedenen Stoffwechsel in qualitativer und quantitativer Beziehung haben. Da nun das Blut, welches das Nährmaterial für jedes Gewebe enthält, in den verschiedenen Organen ungleich schnell fliesst, so liegt die Annahme nahe, dass in dem einen Organ sich mehr Harnstoff bildet als in dem andern. Dem zu Folge müsste auch in den verschiedenen Organen eine verschiedene Menge von Harnstoff gefunden werden. Den Einfluss der Geschwindigkeit des Blutstroms auf den Stoffwechsel haben die Versuche von Ludwig gezeigt. Allein dagegen ist zu bemerken, dass das Blut den Vermittler zwischen den Geweben macht und den in den Organen gebildeten Stoff überall desto leichter aufnimmt, je grösser der Procentgehalt des Organs an diesem Stoffe und je geringer sein eigener ist. Dies findet jedoch nur bis zu einer bestimmten Grenze statt. Voit [1]) gewann aus einem Muskel eines 38 Tage hungernden Hundes die nämliche Quantität von Wasserextract und Kreatin, wie aus dem eines reichlichst mit Fleisch ernährten Thieres. Es folgt daraus, dass der Muskel seinen bestimmten Gehalt an festen Stoffen unter verschiedenartigen Verhältnissen bewahrt. Aber auch andere Organe verhalten sich ebenso. Wir schliessen dies aus dem Harnstoffgehalte der Leber, der Milz von hungernden Thieren, welcher eben so gross gefunden wurde als der von reichlich mit Fleisch ernährten Thieren.

Da das Blut alle Organe durchdringt und sein Harnstoffgehalt unbestritten ist, der einzelner Gewebe jedoch erst gezeigt wurde, so könnte man versucht sein, den Harnstoffgehalt derselben von der in dem Organe vorhandenen Blutmenge abzuleiten. Wir haben oben

---

[1]) Voit, Zeitschrift für Biologie, Bd. IV, pag. 335.

gezeigt, dass dieses Moment gegen den Harnstoffgehalt der Leber nicht vorgebracht werden kann. Aber auch für die übrigen Organe für Milz und Nieren lassen sich in diesem Sinne keine Anhaltspunkte gewinnen. Der Blutgehalt der Milz wurde in 3 Fällen bestimmt und folgende Zahlen gefunden:

Versuch	Gewicht der Milz	Gesammte Blutmenge	Blut in 100 Theilen Milz
I.	51	3,0	5,8
II.	66	3,6	5,4
III.	22	1,4	6,3

Für die Nieren wurden folgende Werthe ermittelt:

Versuch	Gewicht der Nieren	Gesammte Blutmenge	Blut in 100 Theilen Niere
I.	61	3,0	4,9
II.	52	6,0	11,4
III.	48	2,2	4,6
IV.	70	4,4	0,2

Die Blutmenge dieser Organe ist mithin zu gering, als dass man behaupten könnte, es rühre davon der Harnstoffgehalt der Organe her. Nichtsdestoweniger könnte man sagen, ist der Harnstoff durch Transsudation aus dem Blute in dieselben gelangt. Traube[1]) hat ja seiner Zeit die Hypothese aufgestellt, aller Harnstoff stamme direkt aus der Verbrennung der Eiweisskörper im Blute. Dann müsste man annehmen, der Harnstoff wäre bei dem Durchströmen durch die Organe aus dem Blute ausgeschwitzt worden und werde deshalb daselbst gefunden. Dass für bestimmte Fälle dieses wohl richtig ist, haben wir bei dem Gehalt der Augenflüssigkeit, der Linse und des Glaskörpers erwähnt. Nicht in Einklang kann damit aber die merkwürdige Thatsache gebracht werden, dass im normalen Muskel kein Harnstoff zu finden ist. Das Blut durchdringt gewiss überall den Muskel und durch die Aenderungen des Blutdruckes sind die verschiedenartigsten Bedingungen zur Transsudation gegeben. Dennoch findet sich kein Harnstoff in den Muskeln.

Der Harnstoff diffundirt mit Leichtigkeit, wie der Harnstoffgehalt von Flüssigkeiten lehrt, welche in pathologischen Fällen in den Leibeshöhlen getroffen werden. An eine Zersetzung des Harnstoffs bei der Transsudation in die Muskeln mag wohl nicht gedacht werden, da bei nephrotomirten Thieren im Muskel kolossale Mengen

---

[1]) Traube, Gesammelte Beiträge, Bd. II, pag. 682.

von Harnstoff gefunden werden. Voit fand in einem Falle 0,626 % Harnstoff in den Muskeln. Aber auch geringe Mengen mögen nicht zersetzt werden, denn die nämliche Harnstoffmenge die dem Organismus einverleibt wurde, wird binnen kurzer Zeit, wie Voit gezeigt, wieder ausgeschieden.

Die Thatsache, dass in den Muskeln unter normalen Verhältnissen kein Harnstoff zu finden ist, wurde von einigen Forschern dahin gedeutet, dass der Harnstoff mit dem Stoffwechsel des Muskels in keiner Beziehung steht. Diesen Gedanken hat zuerst M. Traube [1]) in Breslau ausgesprochen und in geistreicher Weise entwickelt. Er stützte sich dabei auf die von Voit ermittelten Thatsachen, dass ein Thier die nämlichen Harnstoffmengen in der Ruhe wie bei der Arbeit ausscheidet, und dass ein Thier ganz enorme Mengen von Harnstoff zu produciren vermag, wenn es reichlich mit Fleisch gefüttert ist und dabei keine Arbeit leistet; ferner darauf, dass wir unter den Pflanzenfressern, die nur ganz geringe Mengen stickstoffhaltiger Substanz geniessen, gerade unsere kräftigsten Arbeitsthiere finden.

Voit hat sich gegen diese Anschauung zu wiederholten Malen ausgesprochen. Allein ich möchte doch Meissner [2]) beipflichten, wenn er sagt, dass bis jetzt durch nichts eine Beziehung des Harnstoffs zu dem Muskelstoffwechsel erwiesen wurde, denn einmal hat noch niemand ausser Zalesky Harnstoff im Muskel eines normalen Thieres gefunden, und dann sind keine Umsatzprodukte aufgefunden worden, von denen es erwiesen worden ist, dass sie auf dem Wege vom Muskel in den Harn in Harnstoff umgewandelt werden.

Fragen wir uns nun am Schlusse, was aus unsern Versuchen für den Ursprung des Harnstoffs folgt, so glauben wir durch dieselben unbedingt erwiesen zu haben, dass die Leber, obgleich sie Harnstoff enthält, nicht als die alleinige Bildungsstätte des Harnstoffs betrachtet werden kann, da nicht nur das Blut, sondern auch andere Organe, wie die Milz Harnstoff in ansehnlicher Menge enthalten.

Die Thatsachen, welche wir glauben, durch unsere Versuche ermittelt zu haben, sind folgende:

1) Die Leber enthält Harnstoff als normalen und constanten Bestandtheil.

2) Der Harnstoffgehalt der Leber ist unabhängig von der Ernährung des Thieres. Reichliches Fleischfutter, gewöhnliches Futter oder Hunger ändern seinen Gehalt nur wenig.

---

[1]) M. Traube, Ueber die Beziehung der Respiration zur Muskelthätigkeit und die Bedeutung der Respiration überhaupt. Virchow, Archiv Bd. 21, pag. 405.

[2]) Meissner, Zeitschrift für rationelle Medicin, Bd. XXXI, pag. 250.

3) In der ausgeschnittenen und vor Verdunstung geschützten Leber findet keine Harnstoffbildung statt.

4) Bei der künstlichen Durchblutung der Leber findet keine Neubildung von Harnstoff statt.

5) Der Harnstoffgehalt des Blutes überschreitet bei normalen Thieren eine gewisse Grenze nicht. Er ist im Blute aus verschiedenen Gefässbezirken nur innerhalb der Fehlergrenzen verschieden.

6) Der Harnstoffgehalt des Blutes von der Inanition unterworfenen Thieren sinkt unter die Norm.

7) Bei fiebernden Thieren findet eine Vermehrung des Harnstoffgehaltes des Blutes statt.

8) In unsern Versuchen wurde Harnstoff in der Milz gefunden. Die hier erlangten Werthe erreichen die höchsten Zahlen.

9) Ausserdem wurde Harnstoff gefunden, in der Lunge, der Galle, dem Gehirn und der Augenflüssigkeit mit Linse und Glaskörper.

10) Im Muskel normaler Thiere lässt sich kein Harnstoff nachweisen. Im Muskel nephrotomirter Thiere findet sich Harnstoff in reichlicher Menge.

11) Bei nephrotomirten Thieren findet eine Ansammlung von Harnstoff im Blute statt. Dieselbe nahm bei unsern Versuchen mit der Zeit zu, welche seit der Operation verflossen war.

12) Bei nephrotomirten Thieren findet Harnstoffaufspeicherung in allen Organen statt.

13) Der Harnstoffgehalt der Organe nephrotomirter Thiere überragt den procentischen Harnstoffgehalt des Blutes.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.